



**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

**ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS :  
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE**

Spécialité

**Epidémiologie**

Présentée par

**Violaine SMAIL-FAUGERON**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse :

**EVALUATION THERAPEUTIQUE EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE:  
COMPARAISON ENTRE ESSAIS RANDOMISES *SPLIT-MOUTH*  
ET EN BRAS PARALLELES**

soutenue le 24 juin 2015

devant le jury composé de :

Madame le Professeur Marie-Christine GOLDSMITH, Examinatrice

Madame le Professeur Marie-Laure BOY-LEFEVRE, Rapporteur

Monsieur le Professeur Jean-Louis SIXOU, Rapporteur

Monsieur le Docteur Gilles HEJBLUM, Examineur

Monsieur le Docteur Pierre DURIEUX, Directeur

## Résumé

Les essais randomisés *split-mouth*, où les traitements évalués sont attribués de manière aléatoire à différentes zones de la cavité buccale, sont fréquents en médecine bucco-dentaire. Ce type d'essai permet un gain de puissance statistique par rapport aux essais en bras parallèles. Cependant, l'estimation de l'effet traitement peut être biaisée par un effet de contamination (en anglais, *carry-over effect*). Certains auteurs ont suggéré que les effets traitement estimés par les essais *split-mouth* différeraient de ceux fournis par les essais en bras parallèles. Par ailleurs, l'enregistrement prospectif des essais est actuellement la meilleure solution pour lutter contre le biais de publication. Les essais *split-mouth* pourraient être moins fréquemment enregistrés que les essais en bras parallèles, la politique d'enregistrement de l'Organisation Mondiale de la Santé ne mentionnant pas explicitement les essais *split-mouth*.

Premièrement, nous avons comparé les effets traitement estimés entre essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles par une étude méta-épidémiologique. Nous avons sélectionné 15 méta-analyses avec critères de jugement binaires (28 essais *split-mouth* et 28 en bras parallèles) et 19 méta-analyses avec critères de jugement continus (45 essais *split-mouth* et 48 en bras parallèles). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative dans l'estimation de l'effet traitement entre essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles à question clinique identique (ROR moyen 0.96, IC95% 0.52–1.80;  $\Delta$ SMD moyen 0.08, IC95% –0.14–0.30). Ces résultats suggèrent que les auteurs de revues systématiques devraient exploiter toutes les preuves disponibles, et qu'en particulier les essais randomisés *split-mouth* devraient être inclus dans les méta-analyses avec une analyse appropriée.

Deuxièmement, nous avons évalué l'enregistrement prospectif sur des registres publics des essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles publiés en 2013 dans un échantillon de revues de médecine bucco-dentaire. Sur un échantillon de 317 essais randomisés (dont 65 essais *split-mouth*), nous avons montré que seuls 23% des essais étaient enregistrés. Parmi les essais enregistrés, 91% étaient enregistrés rétrospectivement. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre essais *split-mouth* et essais en bras parallèles (17% et 23% d'essais enregistrés, respectivement).

En conclusion, nous avons proposé des recommandations relatives à l'intégration des essais randomisés *split-mouth* au sein de la recherche, tant du point de vue du chercheur que de celui des éditeurs de revue médicale.

## Mots-clefs

Essais contrôlés randomisés, Essai *split-mouth*, Méta-analyse, Etude Meta-épidémiologique, Politiques éditoriales, Biais de publication, Registres.

## **Abstract**

*In split-mouth randomized controlled trials (RCTs), experimental and control interventions are randomly allocated to different areas in the oral cavity. Split-mouth RCTs are common in oral health medicine. As compared with parallel-arm RCTs, split-mouth RCTs have the advantage that most of the variability of outcome among patients is removed from the intervention effect estimate for a potential increase in statistical power. However, carry-over effects may induce bias in split-mouth RCTs. Some authors have suggested that intervention effect estimates from split-mouth and parallel-arm RCTs may differ. Besides, prospective registration of RCTs is currently the best solution to reporting bias. Split-mouth RCTs may be less frequently registered than parallel-arm trials because the registration policy of the World Health Organization does not explicitly mention split-mouth RCTs.*

*First, we performed a meta-epidemiological study to compare intervention effect estimates between split-mouth RCTs and parallel-arm RCTs. We selected 18 systematic reviews, for 15 meta-analyses with binary outcomes (28 split-mouth and 28 parallel-arm RCTs) and 19 meta-analyses with continuous outcomes (28 split-mouth and 28 parallel-arm RCTs). There was no sufficient evidence for a difference in intervention effect estimates derived from split-mouth and parallel-arm RCTs investigating the same clinical question (mean ROR 0.96, 95% confidence interval 0.52–1.80; mean  $\Delta$ SMD 0.08, IC95% –0.14–0.30). Our results support the use of all available evidence in systematic reviews, including that from split-mouth and parallel-arm RCTs, and authors should consider including split-mouth RCTs in their meta-analyses with suitable and appropriate statistical analysis.*

*Second, we assessed how many split-mouth and parallel-arm RCTs with results published in 2013 in a sample of oral health journals had been prospectively registered in trial registries. Of 317 identified RCTs (including 65 split-mouth RCTs), we showed that only 23% of RCTs were registered. Among those, 91% were registered retrospectively. We did not find any statistically significant difference between split-mouth and parallel-arm RCTs (17% and 23% of registered RCTs, respectively).*

*In conclusion, we have proposed recommendations regarding the integration of split-mouth RCTs in research, from the point of view of researchers and of medical journal editors.*

## **Keywords**

*Randomized controlled trial, Split-mouth trial, Meta-analysis, Meta-epidemiological study, Editorial policies, Publication bias, Registries.*

## **Laboratoire de rattachement**

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, 15 rue de l'Ecole de Médecine 75270 Paris Cedex 06

## **Liste des productions scientifiques acquises au cours du doctorat**

- **Smail-Faugeron V**, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P: Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. BMC Med Res Methodol 2014, 14:64.
- **Smail-Faugeron V**, Fron-Chabouis H, Durieux P: Clinical Trial Registration in Oral Health Journals. J Dent Res 2014. pii: 0022034514552492; e-reply 2014.pii: 0022034514563955.
- **Smail-Faugeron V**, Esposito M: Editorial: Should all clinical trials of oral health be registered? Eur J Oral Implantol 2014, 7(4):327-328.

## **Liste des productions scientifiques complémentaires au doctorat**

- **Smail-Faugeron V**, Courson F, Durieux P, Muller-Bolla M, Glenney AM, FronChabouis H: Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. Cochrane Database Syst Rev 2014, 8:CD003220.
- **Smail-Faugeron V**, Fron-Chabouis H, Courson F: Methodological quality and implications for practice of systematic Cochrane reviews in pediatric oral health: a critical assessment. BMC Oral Health 2014, 14:35.



## Remerciements

**A Monsieur le Docteur Pierre Durieux**, qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse de doctorat. Vous m'avez permis de travailler à vos côtés depuis mon année de Master 2, et c'est avec mon plus grand respect et ma profonde reconnaissance que je vous en remercie. Recevez ici le témoignage de ma plus grande considération.

**A Madame le Professeur Marie-Laure Boy-Lefèvre et à Monsieur le Professeur Jean-Louis Sixou**, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs et membres du jury de cette thèse de doctorat. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et de ma vive admiration.

**A Madame le Professeur Marie-Christine Goldsmith et à Monsieur le Docteur Gilles Hejblum**, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères remerciements.

**A Mesdames les Docteurs Françoise Villette et Hélène Fron Chabouis, à Messieurs les Docteurs Frédéric Courson et Jean-Pierre Attal**, qui m'ont accompagnée tout au long de ces années. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma gratitude.

**A mes amis.**

**A ma famille.**

# Table des matières

<b>1 Introduction .....</b>	<b>9</b>
1.1 <i>Méthodologie de l'évaluation thérapeutique.....</i>	9
1.1.1 L'essai contrôlé randomisé .....	10
1.1.2 Estimation de l'effet traitement .....	16
1.1.3 Revue systématique d'essais randomisés .....	21
1.1.4 Estimation de l'effet traitement combiné .....	23
1.2 <i>Concept de validité interne.....</i>	30
1.2.1 Validité interne de l'essai contrôlé randomisé.....	30
1.2.2 Etudes méta-épidémiologiques .....	31
1.2.3 Validité interne de la revue systématique .....	35
1.2.4 Enregistrement des essais.....	37
<b>2 Problématique et objectifs .....</b>	<b>41</b>
2.1 <i>Problématique.....</i>	41
2.2 <i>Objectifs.....</i>	44
<b>3 Comparaison de l'effet traitement entre essais randomisés <i>split-mouth</i> et en bras parallèles: étude méta-épidémiologique.....</b>	<b>45</b>
3.1 <i>Contexte .....</i>	45
3.2 <i>Objectifs.....</i>	45
3.3 <i>Méthodes .....</i>	46
3.4 <i>Résultats .....</i>	48
3.5 <i>Discussion – conclusion.....</i>	49
3.6 <i>Implications.....</i>	51
3.7 <i>Article.....</i>	52
<b>4 Enregistrement des essais cliniques publiés dans les revues de médecine bucco-dentaire .....</b>	<b>65</b>
4.1 <i>Contexte .....</i>	65
4.2 <i>Objectifs.....</i>	65
4.3 <i>Méthodes .....</i>	65
4.4 <i>Résultats .....</i>	67

4.5 Discussion – conclusion.....	69
4.6 Implications.....	70
4.7 Article.....	71
<b>5 Comment améliorer l'intégration des essais randomisés <i>split-mouth</i> au sein de la recherche ? .....</b>	<b>93</b>
5.1 Conduites à tenir en tant qu'investigateur d'essais cliniques.....	94
5.1.1 Biais de publication .....	94
5.1.2 Présentation sélective des critères de jugement .....	94
5.1.3 Importance de l'enregistrement des essais randomisés.....	96
5.1.4 Partage des données.....	97
5.2 Conduites à tenir en tant qu'éditeur de revues de médecine bucco-dentaire..	97
5.2.1 L'enregistrement des essais randomisés: une norme éditoriale?.....	97
5.2.2 Enquête auprès des éditeurs.....	98
5.2.3 Biais de publication et essais randomisés «négatifs» .....	101
5.3 Conduites à tenir en tant qu'auteur de revues systématiques.....	101
5.3.1 Incorporer les essais <i>split-mouth</i> dans les méta-analyses.....	101
5.3.2 Minimiser l'impact du biais de publication .....	102
5.3.3 Prendre en compte le biais de présentation sélective des critères de jugement dans la méta-analyse .....	103
5.4 Article.....	105
<b>6 Conclusion.....</b>	<b>107</b>
<b>7 Perspectives.....</b>	<b>109</b>
7.1 Double essai randomisé <i>split-mouth</i> et en bras parallèles .....	109
7.2 Evaluation du biais de publication en médecine bucco-dentaire .....	110
<b>8 Bibliographie.....</b>	<b>112</b>

## Liste des Figures

Figure 1: Hiérarchie des niveaux de preuves .....	10
Figure 2: Schéma de la cavité buccale .....	14
Figure 3: Différentes allocations possibles des traitements dans un essai <i>split-mouth</i> .....	16
Figure 4: Méta-analyse de la comparaison gel fluoré vs placebo sur la prévention des lésions carieuses .....	28
Figure 5: Etude méta-épidémiologique comparant les effets traitement estimés entre essais randomisés avec assignation secrète adéquate et inadéquate .....	33
Figure 6: Biais de publication en fonction des caractéristiques d'essais .....	36
Figure 7: Méta-analyse de la comparaison régénération tissulaire guidée vs chirurgie conventionnelle dans le traitement des pertes osseuses dues à une maladie parodontale .....	42
Figure 8: Evaluation de la qualité méthodologique des 37 revues <i>Cochrane</i> dans le domaine de médecine bucco-dentaire pédiatrique selon la grille AMSTAR .....	103

## Liste des Tableaux

Tableau 1: Données d'un essai randomisé <i>split-mouth</i> dans le cas d'un critère de jugement binaire .....	18
Tableau 2: Etapes clefs d'une revue systématique .....	22
Tableau 3: Registres primaires de la plateforme de l'Organisation Mondiale de la Santé .....	38
Tableau 4: Evaluation de l'enregistrement des essais et des politiques éditoriales dans les revues médicales .....	40
Tableau 5: Politiques éditoriales des revues de médecine bucco-dentaire en vigueur .....	100

# 1 Introduction

## 1.1 Méthodologie de l'évaluation thérapeutique

La médecine fondée sur des preuves – ou médecine factuelle- (en anglais, *evidence-based medicine*), et plus spécifiquement la médecine bucco-dentaire fondée sur des preuves (en anglais, *evidence-based oral health*) est un concept qui a une profonde implication pour la pratique et l'organisation des soins cliniques (Sackett, Straus et al. 2000; Giannobile, Burt et al. 2010). L'objectif est de mettre en oeuvre des traitements, pharmacologiques ou non pharmacologiques, ayant démontré un rapport bénéfice/risque favorable. Ceci implique la nécessité de disposer d'informations sur leur efficacité et leur sécurité. La médecine bucco-dentaire fondée sur des preuves suit donc un processus systématique de recherche et d'évaluation des résultats de la recherche biomédicale. Elle consiste ensuite en l'intégration des résultats les plus fiables, de l'expertise clinique, et des préférences ou valeurs des patients pour guider la prise de décision sur les soins de santé bucco-dentaire au niveau individuel ou populationnel.

Différents types d'études cliniques sont utilisés pour évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements. Ces études permettent de disposer d'informations (résultats) dont certaines méritent, à divers degrés, le nom de preuves. Les différents types d'études permettent de limiter plus ou moins l'introduction de biais dans l'évaluation du traitement et une hiérarchisation des types d'études a été proposée en fonction du niveau de preuve qu'ils apportent (Figure 1). Parmi les différents types d'études primaires, c'est l'essai contrôlé randomisé qui constitue l'étalon or (en anglais, *gold standard*). En effet, l'essai randomisé minimise le mieux les biais majeurs, en particulier les facteurs de confusion connus et inconnus, et il est le seul à permettre d'invoquer le lien de causalité entre le traitement expérimental et les résultats observés.

Dans cette section, nous décrivons d'abord les différents types d'essais randomisés, en particulier l'essai randomisé en bras parallèles et l'essai randomisé *split-mouth*. Puis nous introduisons les méthodes d'estimation de l'effet traitement dans un essai. Nous présentons ensuite la méthodologie de la revue systématique et de la méta-analyse d'essais randomisés, qui permettent de synthétiser les estimations de l'effet traitement fournies par plusieurs essais. Ces synthèses sont considérées comme apportant le niveau de preuves le plus élevé.

**Figure 1 : Hiérarchie des niveaux de preuves**



### **1.1.1 L'essai contrôlé randomisé**

Un essai contrôlé randomisé est une étude prospective dont l'objectif est d'estimer l'effet d'un ou de plusieurs traitements expérimentaux relativement à un traitement témoin (recevant un placebo ou un traitement de référence). L'attribution des traitements expérimental et témoin aux participants est réalisée par tirage au sort. L'utilisation d'un groupe témoin permet de contrôler plusieurs facteurs produisant des effets pouvant être confondus avec l'effet du traitement expérimental étudié (notamment l'évolution naturelle de la maladie, l'effet placebo, la régression à la moyenne, ou l'effet de traitements concomitants). L'effet du traitement expérimental se mesure par la différence moyenne entre le groupe expérimental et le groupe témoin sur le(s) critère(s) de jugement. La randomisation permet de créer des groupes de patients comparables en moyenne. Ceci garantit que la différence mesurée entre les deux groupes représente uniquement l'effet du traitement et permet d'invoquer la causalité. Les principes méthodologiques de l'essai randomisé sont bien établis et il existe des recommandations pour développer le protocole d'un essai puis rapporter les résultats

de l'essai de manière optimale (Schulz, Altman et al. 2010; Chan, Tetzlaff et al. 2013). Nous décrivons ci-dessous quatre grands types d'essais randomisés: l'essai en bras parallèles, l'essai randomisé par grappes, l'essai croisé et l'essai *split-mouth*.

#### 1.1.1.1 Essai en bras parallèles

L'essai randomisé en bras parallèles (en anglais, *parallel-arm trial*) se définit comme une étude dans laquelle chaque participant reçoit par tirage au sort l'un des traitements évalués. L'unité de randomisation est le patient. C'est le type d'essai randomisé le plus fréquent. Chan et al. et Hopewell et al. ont évalué les caractéristiques de deux cohortes représentatives de 519 et 616 essais randomisés publiés en 2000 et 2006, respectivement, et indexés dans MEDLINE. Dans ces deux cohortes, 74 et 78% des essais étaient des essais en bras parallèles (Chan and Altman 2005; Hopewell, Dutton et al. 2010).

#### 1.1.1.2 Essai randomisé par grappes

L'essai randomisé par grappes (en anglais, *cluster randomized trial*) se définit comme une étude dans laquelle des groupes d'individus (par exemple une école, un hôpital, une famille) reçoivent par tirage au sort l'une des interventions évaluées (Pandis, Walsh et al. 2013). Les interventions évaluées dans des essais randomisés par grappes sont très souvent des interventions comportementales (Eldridge and Kerry 2012). Dans l'essai randomisé par grappes, l'unité de randomisation est le groupe de patients, aussi appelé grappe (en anglais, *cluster*). On peut choisir de randomiser des grappes plutôt que des individus parce que l'intervention évaluée ne s'applique pas aux individus mais à un échelon supérieur. Par exemple, pour tester l'efficacité d'un programme éducatif, Loffler et al randomisent des cabinets dentaires (Loffler, Bohmer et al. 2014). C'est en effet au niveau du dentiste que l'intervention s'applique puisque, dans le bras expérimental de cet essai, on leur demande de modifier leurs habitudes de prescriptions d'antibiotiques. Dans ce cas, un dentiste pourrait difficilement prescrire différemment lors de la prise en charge de deux patients qui auraient les mêmes profils clinique et biologique. Il est également difficile d'imaginer que deux dentistes travaillant dans le même cabinet n'aient pas des pratiques homogènes. Une autre justification de l'essai randomisé par

grappes est de prévenir une contamination entre les groupes. Dans un essai en bras parallèles, la contamination survient lorsque les patients randomisés dans différents groupes rentrent en contact et échangent des informations et adoptent le traitement alternatif. L'existence d'une contamination inter-groupes conduit à une estimation biaisée de l'effet traitement. Un inconvénient majeur de l'essai randomisé par grappes est une augmentation importante de la taille de l'essai. En effet, les réponses à l'intervention observées chez deux sujets d'une même grappe auront tendance à être plus semblables que celles observées chez deux sujets appartenant à deux grappes différentes. L'information statistique apportée par une grappe de  $n$  sujets est donc moindre que celle apportée par  $n$  sujets indépendants. Cette perte doit donc être compensée par une augmentation du nombre de sujets. De plus, l'analyse statistique est plus complexe (Giraudeau 2004). Ce type de plan expérimental représente environ 1 à 2% des essais randomisés indexés dans MEDLINE (Chan and Altman 2005; Hopewell, Dutton et al. 2010).

#### 1.1.1.3 Essai croisé

L'essai randomisé croisé (en anglais, *cross-over trial*) se définit comme une étude dans laquelle chaque patient reçoit tous les traitements de l'essai, administrés lors de périodes successives (Senn 2002). L'ordre d'administration des traitements est établi par tirage au sort. Dans l'essai croisé, l'unité de randomisation est le patient. Dans un essai comparant deux traitements A et B, la moitié des patients est randomisée pour recevoir la séquence de traitements A puis B, et l'autre moitié pour recevoir la séquence de traitements B puis A. L'essai croisé permet de comparer la réponse aux traitements au sein du même malade (comparaison intra-patient) au lieu d'effectuer une comparaison entre groupes de sujets (comparaison inter-individuelle). Le principal avantage d'un essai croisé est d'être, à nombre de patients égal, plus puissant pour détecter l'effet traitement qu'un essai en bras parallèles. En effet, chaque patient est son propre témoin, ce qui diminue la variabilité de la mesure de l'effet traitement.

Cependant, l'essai croisé ne peut être mis en œuvre que dans certaines situations, c'est-à-dire dans le cas d'atteintes chroniques sans évolution majeure d'une période à l'autre, pour évaluer des traitements dont les effets apparaissent relativement rapidement et

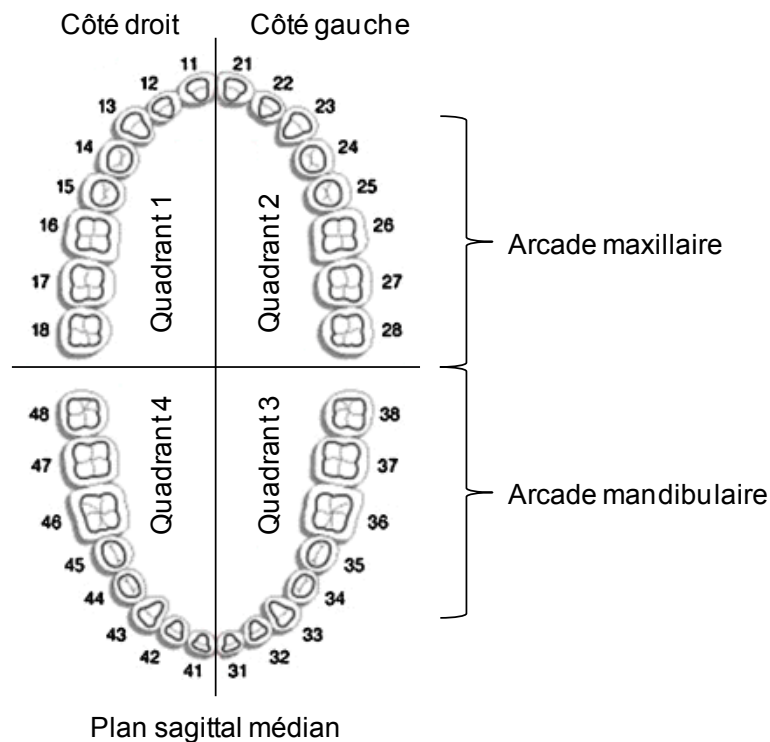


disparaissent rapidement à leur arrêt, avec des critères de jugement pouvant être évalués à la fin de chaque période (Lesaffre 2009). De plus, il est nécessaire de prévoir une période intermédiaire entre les périodes de traitement (en anglais, *washout period*) pour permettre aux effets du traitement antérieur de disparaître avant d'administrer le traitement suivant. En médecine bucco-dentaire, on peut utiliser ce type d'essai pour comparer différents anesthésiques. Jaber et al. ont comparé la lidocaïne à l'articaïne pour le traitement pulpaire des incisives centrales mandibulaires (Jaber, Whitworth et al. 2010). Ce type de plan expérimental représente 16 à 22% des essais randomisés indexés dans Pubmed (Chan and Altman 2005; Hopewell, Dutton et al. 2010).

#### 1.1.1.4 Essai *split-mouth*

L'essai randomisé *split-mouth* est spécifique de la recherche en médecine bucco-dentaire (Antczak-Bouckoms, Tulloch et al. 1990; Pandis, Walsh et al. 2013). L'essai *split-mouth* se définit comme une étude dans laquelle chaque patient reçoit chacun des traitements attribués de manière aléatoire à des sites différents de la cavité buccale (dent, quadrant, ou arcade) (Figure 2). Dans l'essai randomisé *split-mouth*, l'unité de randomisation est le site dans la cavité buccale. Dans les cohortes d'essais randomisés indexés dans MEDLINE, la fréquence de ce type de plan expérimental était estimée à environ 2 à 3% (Chan and Altman 2005; Hopewell, Dutton et al. 2010). Cependant, ces échantillons n'étaient pas spécifiques au domaine bucco-dentaire dans lequel ce type d'essais est relativement plus fréquent (Lesaffre, Philstrom et al. 2009). Le plan expérimental *split-mouth* a été utilisé dans de nombreux domaines de chirurgie dentaire. Une revue systématique des essais *split-mouth* publiés dans des revues indexées dans MEDLINE en 2004 a montré que 32% des essais ont été faits dans le domaine de la parodontologie, 29 % en orthodontie, 18% en cariology et 21 % dans d'autres domaines (Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007).

Figure 2 : Schéma de la cavité buccale



Ce schéma correspond à une denture permanente. Les dents sont numérotées selon le système de la Fédération Dentaire Internationale. Dans un essai *split-mouth*, les traitements évalués sont attribués par tirage au sort à des sites de la cavité buccale. L'unité de randomisation peut être une arcade, un quadrant ou une dent.

Nous avons choisi de désigner ce type d'études par la dénomination anglaise *split-mouth* parce que nous n'avons pas trouvé de traduction satisfaisante ou consensuelle: nous avons trouvé les désignations « essai en bouche divisée », « en bouche fractionnée », ou « en bouche fendue ».

L'essai *split-mouth* a été introduit en 1968 par l'équipe de Ramfjord pour comparer l'efficacité de deux types de traitement parodontal, le curetage sous-gingival et le traitement chirurgical (Ramfjord, Nissle et al. 1968). Les auteurs ont randomisé la moitié de la denture de chaque sujet: la denture est divisée en deux par le plan sagittal médian passant entre les incisives centrales, la moitié gauche comprenant l'arcade maxillaire gauche et l'arcade mandibulaire gauche, allant de l'incisive centrale à la dernière molaire, et de la même façon la moitié droite comprenant l'arcade maxillaire et

mandibulaire droite. Ainsi, chaque sujet recevait le curetage sous-gingival et le traitement chirurgical distribués aléatoirement à la moitié gauche ou à la moitié droite. D'autres découpages ou définitions des sites randomisés peuvent être utilisés pour la conception d'un essai *split-mouth*. Dans un essai randomisant des dents, les traitements expérimental et témoin peuvent être attribués à des dents de deux quadrants d'une même arcade, par exemple la 16 avec son homologue controlatérale 26 (Figure 3A), à deux dents d'une arcade différente, par exemple la 16 avec son antagoniste 46 (Figure 3B), à des dents du même quadrant, par exemple la 16 et la 13 (Figure 3C), ou la 16 avec son antagoniste controlatérale 36 (Figure 3D). Mais de nombreuses autres combinaisons différentes de l'assignation aléatoire à des groupes de dents au sein de la denture d'une personne sont possibles. Hujoel et al. mentionnent qu'au moins onze variantes de la conception *split-mouth* étaient utilisées dans les essais cliniques dentaires pour attribuer les traitements à différents segments de la denture d'un même sujet (Hujoel and Loesche 1990).

Une analogie est possible entre le plan expérimental *split-mouth* et l'essai croisé. En effet, on peut voir l'essai *split-mouth* comme un essai croisé où la période est remplacée par le site. Le plan expérimental *split-mouth* est également semblable au plan expérimental *split-body* où le traitement expérimental et le traitement témoin sont attribués de manière aléatoire à différentes parties du corps de chaque sujet. Par exemple en dermatologie, les traitements expérimental et témoin peuvent être attribués par tirage au sort à chaque bras (Ibrahim, Khan et al. 2014) ; en ophtalmologie, les yeux d'un patient peuvent être randomisés (Jiang, Chang et al. 2012) ; en oto-rhino-laryngologie, ce sont les cavités nasales d'un même patient qui sont randomisées (Bonaparte, Javidnia et al. 2011).

Comme l'essai croisé, l'avantage majeur de l'essai *split-mouth* est un gain de puissance statistique par rapport à l'essai en bras parallèles (Hujoel and Loesche 1990). En effet, chaque sujet est son propre témoin ce qui enlève une grande part de variabilité interindividuelle des estimations de l'effet du traitement.

Figure 3: Différentes allocations possibles des traitements dans un essai *split-mouth*

Traitement expérimental
  Traitement témoin

A		18	17	(16)	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	(26)	27	28
		48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

B		18	17	(16)	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
		48	47	(46)	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

C		18	17	(16)	15	14	(13)	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
		48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

D		18	17	(16)	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
		48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	(36)	37	38

### 1.1.2 Estimation de l'effet traitement

Nous décrivons les méthodes statistiques pour l'estimation de l'effet traitement dans un essai en bras parallèles puis dans un essai *split-mouth*, pour des critères de jugement binaire et continu, respectivement (Borenstein, Cooper et al. 2009; Borenstein, Hedges et al. 2009).

#### 1.1.2.1 Essai en bras parallèles

##### Cas d'un critère de jugement binaire

On observe  $r_A$  et  $r_B$  événements parmi  $n_A$  et  $n_B$  patients randomisés dans le groupe expérimental A et le groupe témoin B, respectivement. Une mesure de l'effet traitement est le rapport des cotes de l'événement entre A et B, que l'on estime par

$$OR = \frac{\frac{r_A}{n_A - r_A}}{\frac{r_B}{n_B - r_B}}$$

La variance du logarithme du rapport des cotes est estimée par

$$\text{Var}(\ln \text{OR}) = \frac{1}{r_A} + \frac{1}{n_A - r_A} + \frac{1}{r_B} + \frac{1}{n_B - r_B}$$

L'intervalle de confiance à 95% sur le rapport de cotes vrai va de

$\exp \left[ \ln \text{OR} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\ln \text{OR})} \right]$  à  $\exp \left[ \ln \text{OR} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\ln \text{OR})} \right]$  où  $z_{1-\alpha/2}$  est le quantile correspondant d'une loi normale centrée réduite (Altman, Machin et al. 2013).

On peut également mesurer l'effet traitement par le risque relatif de l'événement entre A et B, estimé par

$$\text{RR} = \frac{\frac{r_A}{n_A}}{\frac{r_B}{n_B}}$$

et la variance du logarithme du risque relatif par

$$\text{Var}(\ln \text{RR}) = \frac{1}{r_A} - \frac{1}{n_A} + \frac{1}{r_B} - \frac{1}{n_B}$$

(Fleiss, Levin et al. 2004).

L'intervalle de confiance à 95% sur le rapport de cotes vrai va de

$\exp \left[ \ln \text{RR} - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\ln \text{RR})} \right]$  à  $\exp \left[ \ln \text{RR} + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\ln \text{RR})} \right]$ .

### Cas d'un critère de jugement continu

On observe les moyennes et les écarts types  $m_A$ ,  $s_A$  et  $m_B$ ,  $s_B$  sur  $n_A$  et  $n_B$  patients dans le groupe expérimental A et le groupe témoin B, respectivement. On peut estimer la différence de moyennes entre les groupes A et B par

$$d = m_A - m_B$$

Pour estimer la variance associée, on écrit l'écart type intra-groupe, combiné sur les

groupes A et B  $s = \sqrt{\frac{(n_A-1)s_A^2 + (n_B-1)s_B^2}{(n_A+n_B-2)}}$  puis on dérive

$$\text{Var}(d) = s^2 \times \left( \frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)$$

L'intervalle de confiance de niveau de confiance  $1 - \alpha$  va de  $d - t_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(d)}$  à

$d + t_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(d)}$ , où  $t_{1-\alpha/2}$  est le quantile correspondant de la loi de Student à  $n_A + n_B - 2$  degrés de liberté.

On peut également estimer la différence de moyennes standardisée entre les groupes A et B par

$$d = \frac{(m_A - m_B)}{s}$$

La variance associée est estimée par

$$\text{Var}(d) = \frac{n_A + n_B}{n_A \times n_B} + \frac{d^2}{2 \times (n_A + n_B)}$$

Cet estimateur est biaisé sur les échantillons de petites tailles (Hedges and Olkin 1985).

On peut appliquer un facteur de correction multiplicatif pour dériver l'estimateur non biaisé  $g$  de Hedges

$$g = J(n_A + n_B - 2) \times d$$

avec  $J(n_A + n_B - 2) \approx (1 - 3/[4(n_A + n_B) - 9])$ .

La variance associée est estimée par

$$\text{Var}(g) = J(n_A + n_B - 2)^2 \cdot \text{Var}(d)$$

#### 1.1.2.2 Essai *split-mouth*

On suppose que, pour chaque sujet, une dent reçoit l'intervention A et une autre dent reçoit l'intervention B. Les données sont donc appariées.

##### Cas d'un critère de jugement binaire

Soient  $s$  le nombre de sujets pour lesquels on observe l'événement pour les deux dents,  $v$  le nombre de sujets pour lesquels on observe l'événement sur aucune des dents,  $t$  et  $u$  le nombre de sujets pour lesquels on observe l'événement sur la dent traitée par A mais pas la dent traitée par B et réciproquement (Tableau 1).

**Tableau 1: Données d'un essai randomisé *split-mouth* dans le cas d'un critère de jugement binaire**

(a) Paires					(b) Patients			
		Traitement B						
		Oui	Non	Total				
Traitement A	Oui	$s$	$t$	$s+t$	Traitement A	$s+t$	$u+v$	$n$
	Non	$u$	$v$	$u+v$	Traitement B	$s+u$	$t+v$	$n$
	Total	$s+u$	$t+v$	$n$	Total			$2n$

On peut mesurer l'effet traitement par le rapport de cotes de l'événement conditionnel, estimé via les paires discordantes selon la méthode Mantel-Haenszel par

$$OR_{\text{conditional}} = \frac{t}{u}$$

La variance associée est

$$\text{var}(\ln OR_{\text{conditional}}) = \frac{1}{t} + \frac{1}{u}$$

On peut également estimer un rapport de cotes marginal, en utilisant les probabilités marginales de l'événement selon la méthode de Becker-Balagtas (Becker and Balagtas 1993), par

$$OR_{\text{marginal}} = \frac{(s+t)(t+v)}{(s+u)(u+v)}$$

La variance associée est estimée par

$$\text{var}(\ln OR_{\text{marginal}}) = \frac{1}{s+t} + \frac{1}{u+v} + \frac{1}{s+u} + \frac{1}{t+v} + \frac{\Delta}{2n}$$

avec  $\Delta/n$  la covariance intra-patient, et

$$\Delta = n^2 \left[ \frac{ns - (s+t)(s+u)}{(s+t)(s+u)(u+v)(t+v)} \right]$$

On peut également dériver le coefficient de corrélation intra-patient

$$\rho = \frac{ns - (s+t)(s+u)}{\sqrt{(s+t)(s+u)(u+v)(t+v)}}$$

Le rapport de cotes de Becker-Balagtas est équivalent au rapport de cotes estimé pour un essai en bras parallèles. Dans le cadre de la méta-analyse, il est recommandé d'utiliser cette mesure de l'effet traitement, plutôt que le rapport des cotes conditionnel (Elbourne, Altman et al. 2002; Zou 2007; Stedman, Curtin et al. 2011).

Enfin, on peut mesurer l'effet traitement par le risque relatif de l'événement entre A et B, estimé par

$$RR = \frac{s+t}{s+u}$$

et la variance du logarithme du risque relatif par

$$\text{Var}(\ln RR) = \frac{t+u}{(s+t)(s+u)}$$

Les risques relatifs marginal et conditionnel sont strictement équivalents.

### Cas d'un critère de jugement continu

Pour un critère de jugement continu, on obtient une paire de scores ou valeurs pour chacun des  $n$  sujets. On peut mesurer l'effet traitement par la différence moyenne

$$d = m_A - m_B$$

La variance associée est estimée par

$$\text{Var}(d) = \frac{s_{\text{diff}}^2}{n}$$

avec l'écart type des différences

$$s_{\text{diff}} = \sqrt{s_A^2 + s_B^2 - 2 \times \rho \times s_A \times s_B}$$

La différence moyenne standardisée est estimée par

$$d = \frac{(m_A - m_B)}{s}$$

mais l'écart type intra-groupe tient compte de la corrélation intra-patient entre les paires de scores  $\rho$

$$s = \frac{s_{\text{diff}}}{\sqrt{2(1 - \rho)}}$$

La variance associée est

$$\text{Var}(d) = \left( \frac{1}{n} + \frac{d^2}{2n} \right) 2(1 - \rho)$$

Enfin, on estime la statistique  $g$  de Hedges par

$$g = J(n - 1) \times d$$

avec  $J(n - 1) \approx 1 - 3/(4n - 5)$ .

La variance associée est estimée par

$$\text{Var}(g) = J(n - 1)^2 \cdot \text{Var}(d)$$

Nous terminons cette section par deux remarques relatives à l'estimation de l'effet traitement dans les essais *split-mouth*.

Premièrement, il est essentiel de tenir compte de la corrélation intra-patient. En effet, on s'attend *a priori* à ce que cette corrélation soit positive : pour un patient donné, il est raisonnable de s'attendre à ce que la réponse au traitement d'une dent soit plus corrélée



à la réponse de l'autre dent traitée qu'à celle de la dent d'un autre patient pris au hasard. Si l'on ne tient pas compte de cette corrélation intra-patient, on a une perte d'efficience statistique puisque la variance estimée sera plus grande.

Deuxièmement, dans certains essais, il peut arriver d'attribuer par tirage au sort les traitements à plus de deux dents. Ceci peut concerner tout ou partie des patients de l'essai, et le nombre de dents randomisés peut varier d'un patient à l'un autre. Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser des méthodes plus complexes, qui dépasse le cadre de notre thèse, pour dériver l'effet traitement en tenant compte de la corrélation intra-patient et éventuellement d'un effet site (Follmann, Elliott et al. 1992; Senn 2002; Donner, Klar et al. 2004; Molenberghs and Verbeke 2006; Donner and Zou 2007; Lesaffre, Philstrom et al. 2009).

### **1.1.3 Revue systématique d'essais randomisés**

Les résultats d'un seul essai randomisé sont en général insuffisants pour conclure définitivement sur l'effet d'un traitement (relativement à un traitement témoin) (Evans, Thornton et al. 2011). Outre l'impact des fluctuations d'échantillonnage, l'estimation de l'effet traitement fournie par un seul essai peut être affectée par de nombreuses caractéristiques de l'essai, notamment sa qualité méthodologique, les critères de sélection des patients, le choix des modalités de l'intervention expérimentale. Il est en général indispensable de répliquer les résultats d'un premier essai randomisé par d'autres et d'examiner simultanément les résultats de ces essais afin de conclure sur l'effet traitement. Cet examen doit se faire dans le cadre d'une revue systématique, c'est-à-dire une revue critique de l'ensemble des essais (publiés et non publiés) en réponse à une question clinique précise, consistant à rechercher, sélectionner et évaluer tous les essais pertinents de manière transparente et reproductible afin de limiter l'introduction d'erreurs systématiques (Egger, Davey Smith et al. 2001).

La méthodologie de la revue systématique est désormais parfaitement décrite dans plusieurs ouvrages et publications de référence (Centre for Reviews and Dissemination 2009; Higgins and Green 2009; Institute of Medicine 2011). Comme toute recherche clinique, l'élaboration d'une revue systématique est basée sur un protocole détaillé qui s'articule autour des étapes décrites dans le Tableau 2. Ce protocole permet de limiter

l'introduction de changements au cours de la revue (par exemple des critères de sélection ou des critères de jugement) en fonction des résultats des essais, ce qui conduirait à biaiser les conclusions. Le protocole devrait être enregistré sur le registre PROSPERO (Booth, Clarke et al. 2012; Booth, Clarke et al. 2013).

**Tableau 2 : Etapes clefs d'une revue systématique**

<b>Etape 1</b>	Définir la question clinique
<b>Etape 2</b>	Définir les critères de sélection
<b>Etape 3</b>	Pré-spécifier les méthodes
<b>Etape 4</b>	Rechercher les études
<b>Etape 5</b>	Appliquer les critères de sélection
<b>Etape 6</b>	Recueillir les données
<b>Etape 7</b>	Evaluer les risques de biais
<b>Etape 8</b>	Synthétiser et présenter les résultats
<b>Etape 9</b>	Interpréter les résultats
<b>Etape 10</b>	Mettre à jour la revue

L'objectif et les critères de sélection doivent être formulés de façon très précise, car ils conditionnent la revue et ses conclusions. Il est d'usage de les formuler selon la méthode PICO (en anglais, *Participants, Interventions, Control, Outcomes*). L'étape de recherche des essais est cruciale. Il est recommandé de rechercher les essais dans plusieurs bases de données bibliographiques (au minimum MEDLINE, EMBASE, et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*). Dans le domaine de la santé bucco-dentaire, il est utile d'interroger le registre spécialisé d'essais contrôlés *Cochrane Oral Health Group Trials Register*. Par ailleurs, il est important de rechercher d'autres sources pour identifier des essais éligibles non indexés dans les bases précédentes, notamment les registres d'essais cliniques (le principal étant *ClinicalTrials.gov*), les résumés de communication en congrès, ou les bases des agences de régulation comme la *Food and Drug Administration* (Chan 2012).

Une deuxième composante clef de la revue systématique est la minimisation de la subjectivité au cours des multiples décisions qui doivent être prises. Pour répondre à cet objectif, la sélection des essais, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité méthodologique des essais doivent être réalisées par au moins deux personnes de façon indépendante, avec des processus formels de recherche de consensus en cas de désaccord. L'évaluation de la qualité méthodologique des essais, dont nous détaillerons les principes plus loin, est également une composante essentielle de la revue systématique susceptible d'influencer largement ses conclusions.

Le principal producteur de revues systématiques d'essais randomisés d'interventions en santé est la *Cochrane* (anciennement, *Collaboration Cochrane*). La *Cochrane Database of Systematic Reviews* contient plus de 8600 revues dans son édition de janvier 2015. Outre la production de revues, une contribution majeure de la *Cochrane* est d'avoir considérablement amélioré la méthodologie de la revue systématique et de la méta-analyse. Ces principes sont présentés dans le *Cochrane Handbook* (Higgins and Green 2009). De plus, les membres de la *Cochrane* ont développé des recommandations pour la présentation des résultats d'une revue systématique, le *PRISMA Statement* (Liberati, Altman et al. 2009). Au sein de la *Cochrane*, le *Cochrane Oral Health Group* produit des revues systématiques dans le domaine de la santé bucco-dentaire. Le groupe existe depuis juin 1994 et regroupe aujourd'hui plus de 1400 membres issus de plus de 40 pays et a produit plus de 150 revues systématiques dont 37 en odontologie pédiatrique (Antczak-Bouckoms and Shaw 1994; Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014; Teich, Lang et al. 2015).

#### **1.1.4 Estimation de l'effet traitement combiné**

La méta-analyse est une méthode statistique qui permet de combiner les estimations de l'effet traitement fournies par plusieurs essais indépendants en un effet combiné. Cette synthèse permet de surmonter les limites des essais individuels en réduisant l'incertitude dans l'effet du traitement combiné et en offrant la possibilité d'explorer la variabilité des effets du traitement d'un essai à l'autre (hétérogénéité). La méta-analyse est un processus en deux étapes: calcul d'une estimation de l'effet traitement et de la

variance associée pour chaque essai ; puis calcul d'une estimation combinée sur tous les essais.

Pour la première étape, on dérive une estimation  $\hat{\theta}_i$  de l'effet du traitement et sa variance associée  $v_i$  pour chacun des  $N$  essais sélectionnés selon les méthodes introduites ci-dessus (section 1.1.2). Soulignons que pour un critère de jugement binaire, on estime le logarithme du rapport de cotes ou le logarithme du risque relatif et la variance associée.

Pour la deuxième étape, on calcule une moyenne pondérée des estimés fournis par chaque essai, qui donne plus de poids aux études qui apportent plus d'information, parce qu'elles s'approchent vraisemblablement plus du vrai résultat que l'on cherche à estimer (Borenstein, Hedges et al. 2009). Pour ce faire, on peut pondérer chaque essai par l'inverse de la variance intra-essai. Pour un essai de petite taille, la variance associée à l'estimation de l'effet traitement sera grande ; par conséquent le poids sera relativement petit.

L'estimation de l'effet combiné par une méta-analyse à effet fixe est donnée par

$$\hat{\theta}_{\text{fixe}} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i \cdot \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^N w_i} \text{ avec } w_i = \frac{1}{v_i}$$

La variance associée est estimée par  $\text{Var}(\hat{\theta}_{\text{fixe}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i}$

Dans ce modèle à effet fixe, on suppose qu'il existe un effet traitement vrai commun sous-jacent à tous les essais. Cette hypothèse implique que les estimés ponctuels observés dans chaque essai s'écartent de cet effet vrai uniquement à cause des fluctuations d'échantillonnage, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'hétérogénéité statistique.

Au-delà de cette estimation, il est justement primordial de mesurer le degré d'hétérogénéité dans la méta-analyse. D'une manière ou d'une autre, les essais inclus différeront inévitablement entre eux, soit du fait des différences entre essais en termes de populations ou d'interventions (diversité clinique) soit en termes de *design* ou de qualité méthodologique (diversité méthodologique). Cette variabilité peut se traduire par l'hétérogénéité statistique, c'est-à-dire la variabilité des effets traitement vrais d'un essai à l'autre. On l'observe lorsque la variation entre les effets observés du traitement est plus importante que l'effet des fluctuations d'échantillonnage seul.

Cette hétérogénéité statistique peut être évaluée par l'exploration visuelle des données et plusieurs représentations graphiques sont disponibles : le graphique en forêt (en anglais, *forest plot*), le graphique de Galbraith (Galbraith 1988), le graphique de l'Abbé (L'Abbe, Detsky et al. 1987). Sur un *forest plot*, l'axe des abscisses montre l'effet traitement et on place sur l'axe des ordonnées les essais inclus selon une échelle arbitraire (Figure 4). Les effets traitement estimés par chaque essai sont indiqués par des carrés centrés sur l'estimation ponctuelle de chaque étude. Un trait horizontal traverse ce carré et correspond à l'intervalle de confiance à 95 %. Si ces intervalles de confiance ne se chevauchent pas tous, c'est signe d'hétérogénéité. L'estimation combinée de la méta-analyse et son intervalle de confiance sont représentés au bas du graphique comme un diamant. La diagonale verticale du diamant est centrée sur l'estimation combinée, et la diagonale horizontale représente l'intervalle de confiance à 95%.

De plus, on peut estimer la statistique Q de Cochran :

$$Q = \sum_{i=1}^N w_i \cdot (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{\text{fixe}})^2.$$

Elle est distribuée selon une distribution  $\chi^2$  à N-1 degrés de liberté de sorte que l'on peut dériver un test de l'hypothèse d'homogénéité. Ce test étant peu puissant, on compare la *p value* associée au seuil 0,10. On peut également estimer le coefficient  $I^2$  de Higgins (Higgins and Thompson 2002; Higgins, Thompson et al. 2003)

$$I^2 = 100\% \times \frac{Q - N + 1}{Q}$$

Les valeurs négatives de  $I^2$  sont ramenées à 0%, de sorte que  $I^2$  est compris entre 0% et 100%. Une valeur de 0% indique l'absence d'hétérogénéité tandis qu'une valeur de 100% indique une hétérogénéité maximale. Enfin, on peut mesurer l'hétérogénéité statistique en estimant directement la variance inter-essais  $\tau^2$  de la distribution des effets traitement. L'estimateur de DerSimonian et Laird par la méthode des moments est le plus fréquemment utilisé et s'écrit

$$\tau^2 = \frac{Q - N + 1}{\sum_{i=1}^N w_i - \sum_{i=1}^N w_i^2 / \sum_{i=1}^N w_i}$$

(DerSimonian and Laird 1986).

Lorsque qu'il existe une hétérogénéité que l'on ne peut pas expliquer, une solution analytique consiste à l'incorporer dans un modèle à effets aléatoires. Dans ce modèle, on

suppose que les effets vrais du traitement ne sont pas identiques et que ces effets vrais sont distribués selon une certaine loi de probabilité ; cette distribution est centrée sur un effet moyen du traitement, que l'on estime dans la méta-analyse à effets aléatoires, tandis que sa dispersion (la variance inter-essais<sup>2</sup>) décrit le degré d'hétérogénéité (Riley, Higgins et al. 2011). Par convention, on choisit une loi normale. La méthode usuelle pour calculer l'estimé combiné est celle de DerSimonian et Laird (DerSimonian and Laird 1986).

L'estimation de l'effet combiné par une méta-analyse à effets aléatoires est

$$\hat{\theta}_{\text{aléatoire}} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i^* \cdot \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^N w_i^*} \quad \text{avec} \quad w_i^* = \frac{1}{(v_i + \tau^2)}$$

Les poids incorporent la variance inter-essais. La variance associée est estimée par

$$\text{Var}(\hat{\theta}_{\text{aléatoire}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N w_i^*}$$

Les conséquences pratiques sont triples. Premièrement, les résultats du modèle à effet fixe et du modèle à effets aléatoires s'interprètent différemment parce qu'il y a une différence conceptuelle : pour le premier modèle, on estime un effet traitement commun à tous les essais ; pour le second, on estime un effet traitement moyen. Deuxièmement, le modèle à effets aléatoires donne relativement plus de poids aux essais de petite taille et relativement moins de poids aux essais de grande taille, par rapport au modèle à effet fixe. Troisièmement, l'intervalle de confiance sur l'effet combiné sera toujours plus large avec le modèle à effets aléatoires que le modèle à effet fixe.

Enfin, la méta-analyse permet également d'explorer les sources d'hétérogénéité parmi les facteurs de diversité clinique ou méthodologique. Une première méthode consiste à réaliser des analyses en sous-groupes. Les sous-groupes peuvent être définis par une caractéristique de l'essai, par exemple essai randomisé contre placebo ou contre pas de traitement, auquel cas il suffit de regrouper les essais en strates. Les sous-groupes peuvent également être définis par une caractéristique du patient, par exemple hommes ou femmes, auquel cas il est nécessaire de disposer pour chaque essai de l'estimation de l'effet traitement (et la variance associée) pour chaque strate. L'analyse en sous-groupes consiste ensuite à ré-évaluer l'hétérogénéité au sein de chaque strate : on cherche à identifier une ou plusieurs strates au sein desquelles l'hétérogénéité est

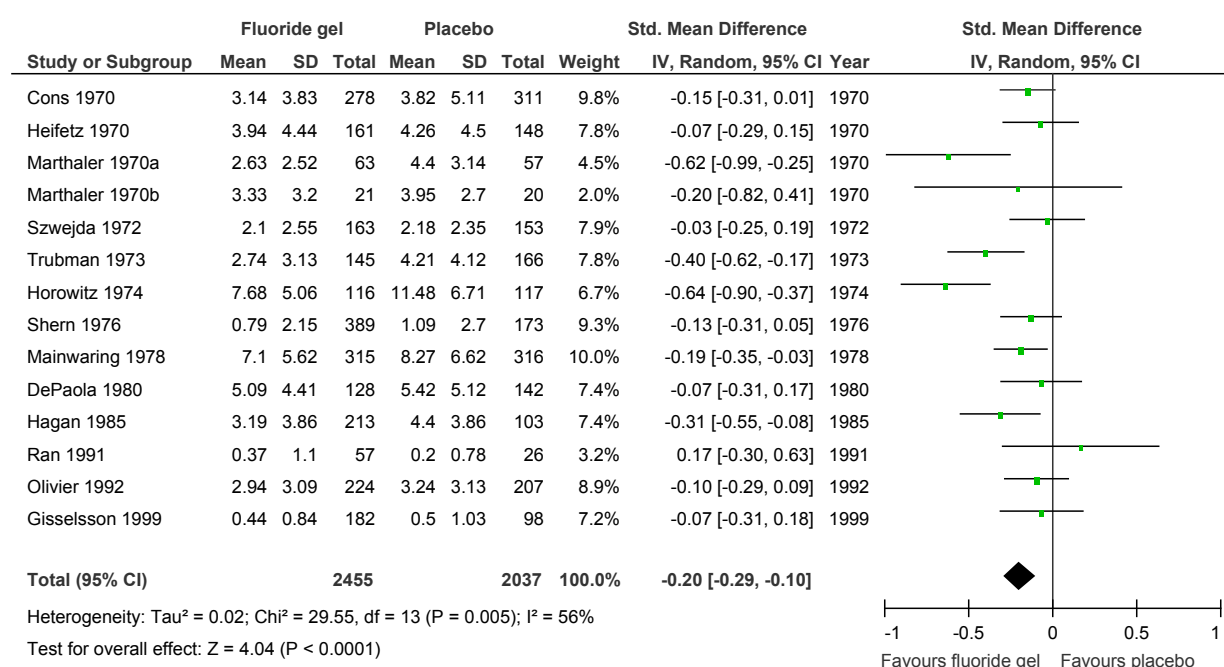
réduite, ce qui veut dire que le facteur définissant les sous-groupes est une source d'hétérogénéité. De plus, on ré-estime un effet combiné au sein de chacune des strates d'essais, en appliquant le même modèle, à effet fixe ou à effets aléatoires dans toutes les strates. On peut alors comparer les effets combinés entre strates et éventuellement mettre en évidence une interaction entre l'effet traitement et le facteur définissant les sous-groupes.

Une deuxième méthode pour explorer les sources d'hétérogénéité est la méta-régression, où l'on modélise la relation entre l'effet traitement et une covariable (Thompson and Sharp 1999; Thompson and Higgins 2002). Il s'agit d'une régression linéaire, où chaque observation est un essai, avec à nouveau une pondération qui donne plus de poids aux essais les plus informatifs. Ces méthodes, analyses en sous-groupes et méta-régression, sont observationnelles par nature, donc soumises aux limites inhérentes : risque de biais de confusion, risque de conclure à tort à une interaction inexistante, faible puissance pour détecter une interaction vraie.

Nous illustrons ces principes avec l'exemple de la méta-analyse de Marinho *et al* qui ont évalué, chez des enfants et des adolescents, l'efficacité du gel fluoré par rapport à placebo dans la prévention des lésions carieuses (Marinho, Higgins et al. 2002) (Figure 4). Au total, 14 essais randomisés contre placebo ont été sélectionnés. L'effet traitement est mesuré par la différence moyenne standardisée sur un indice d'évolution des caries entre la randomisation et le suivi entre les groupes gel et placebo. On utilise une différence moyenne standardisée car les essais utilisaient différentes méthodes pour définir le nombre de surfaces de dents cariées, manquantes et obturées (en anglais, *decayed, missing, and filled surfaces DMFS*). L'examen des résultats montre qu'il y a une hétérogénéité statistique relativement importante : en examinant le *forest plot*, on peut identifier des essais pour lesquels les intervalles de confiance ne se chevauchent pas (par exemple Horowitz 1974 et Shern 1976), reflétant des variations au-delà de celles attendues à cause des fluctuations d'échantillonnage ; de plus la *p value* associée au test de Cochran est très significative ( $p=0.005$ ) et le coefficient  $I^2$  vaut 56%. Ce diagnostic et une évaluation de la diversité clinique ont conduit les auteurs à synthétiser les données selon un modèle à effets aléatoires. L'effet traitement combiné montre qu'en moyenne le gel fluoré est efficace pour la prévention des lésions carieuses sur dents temporaires et

permanentes (SMD combiné égal à -0.20, intervalle de confiance à 95% allant de -0.29 et -0.10,  $p$  value<0.0001). Les auteurs ont exploré l'hétérogénéité en utilisant la méta-régression. Les résultats suggèrent que l'effet traitement va croissant avec l'intensité du gel fluoré (mesuré par la fréquence d'application et la concentration en fluor): la différence de moyenne standardisée diminuait de 0.5 (intervalle de confiance à 95% de 0.2 à 0.9) pour une augmentation de l'intensité équivalente à 10 applications supplémentaires, et une concentration supérieure de 1000ppm de fluor ( $p$  value=0.003).

**Figure 4 : Méta-analyse de la comparaison gel fluoré vs placebo sur la prévention des lésions carieuses**



Les méthodes statistiques décrites précédemment s'appliquent aussi bien à la méta-analyse d'essais en bras parallèles qu'à celle d'essais *split-mouth*. Cependant, pour un essai *split-mouth*, il est nécessaire d'estimer  $\hat{\theta}_i$  l'effet traitement et  $v_i$  la variance associée pour chaque essai en tenant compte de la corrélation intra-patient. Si l'on ne tient pas compte de la corrélation intra-patient, l'estimation de la variance est affectée et le poids de l'essai *split-mouth* dans la méta-analyse est inapproprié. Il est fréquent dans les articles rapportant les résultats d'essais *split-mouth* que l'analyse statistique soit



inappropriée et qu'elle ne tienne pas compte de cette corrélation. Dans une revue systématique des essais *split-mouth* publiés en 2004, Lesaffre et al ont évalué que seuls 56% tenaient compte de l'appariement des données (Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007). Il est donc souvent nécessaire de ré-estimer la corrélation intra-patient puis l'effet traitement et la variance associée. Ceci est possible si les données individuelles sont rapportées dans l'article ou en les demandant aux auteurs. Le cas contraire, il est possible soit de dériver le coefficient de corrélation à partir d'autres données (notamment la *p value* d'un test apparié), soit d'imputer une valeur à partir des coefficients de corrélation obtenus pour d'autres essais inclus dans la méta-analyse, soit finalement en fixant une valeur pour le coefficient de corrélation intra-patient, par exemple  $\rho=0.5$  (et en explorant l'impact de différentes valeurs sur les résultats de l'analyse) (Follmann, Elliott et al. 1992; Curtin, Altman et al. 2002; Curtin, Elbourne et al. 2002; Elbourne, Altman et al. 2002).

Nous terminons cette section en mentionnant un type de méta-analyse plus récent, la méta-analyse en réseau (en anglais, *network meta-analysis* ou *mixed treatment comparison meta-analysis*). Ce type de synthèse consiste à examiner un réseau d'essais, c'est-à-dire tous les essais randomisés comparant les différents traitements disponibles pour une maladie donnée, les uns contre les autres ou contre d'autres comparateurs (par exemple, un placebo, pas de traitement, d'autres traitements actifs) puis à synthétiser simultanément toutes les données (Salanti, Higgins et al. 2008; Salanti, Kavvoura et al. 2008). La méthode permet ainsi d'estimer toutes les comparaisons deux à deux entre les interventions, même si certaines n'ont fait l'objet d'aucun essai.

## *1.2 Concept de validité interne*

On peut considérer que la validité d'un essai randomisé et d'une revue systématique a deux dimensions.

La première dimension de la validité consiste à évaluer si l'essai ou la revue systématique répondent à la question de recherche de manière fiable. C'est ce concept de validité interne que nous abordons dans cette section. La mesure dans laquelle un essai randomisé et une revue systématique permettent de tirer des conclusions sur l'effet d'un traitement dépend de la validité interne de chaque essai : une méta-analyse d'essais biaisés conduira à un résultat précis mais erroné, c'est-à-dire à un intervalle de confiance étroit autour de la mauvaise estimation de l'effet traitement. L'évaluation de la validité interne des essais, ou évaluation de la qualité méthodologique, est donc une composante essentielle d'une revue systématique. Par ailleurs, la validité interne d'une revue systématique peut être menacée par des méta-biais, comme le biais de publication. Dans cette section, nous expliquons donc les notions de validité interne de l'essai randomisé et de validité interne de la revue systématique.

La deuxième dimension consiste à évaluer si l'essai ou la revue systématique répondent à une question clinique appropriée: la validité externe correspond à la généralisation ou à l'applicabilité des résultats à un groupe précis de patients dans un contexte de soins particulier en pratique clinique. La validité externe est faible si, par exemple, les patients sélectionnés dans les essais ont été sursélectionnés par rapport aux patients traités en pratique clinique (Rothwell 2005).

### **1.2.1 Validité interne de l'essai contrôlé randomisé**

Des problèmes dans la conception et l'exécution d'un essai randomisé peuvent affecter la validité de ses résultats. En effet, il existe un ensemble de processus méthodologiques qui, s'ils ne sont pas respectés dans un essai, exposent l'essai à un surrisque de fournir une estimation biaisée de l'effet traitement, et plus particulièrement une surestimation de l'effet traitement. Par exemple, les essais dont la méthode de randomisation est inadéquate (pas réellement aléatoire) donnent en moyenne des effets traitement plus grands que les essais dont la méthode de randomisation est adéquate. Il s'agit de

mécanismes probabilistes et non déterministes, c'est la raison pour laquelle on préfère parler de risque de biais au lieu de qualité méthodologique.

Dans les essais randomisés, ces processus peuvent être classés comme ceux associés au biais de sélection, au biais de performance, au biais de détection, et au biais d'attrition. Ces processus sont la génération adéquate de la séquence de randomisation (biais de sélection), le maintien de l'assignation secrète (biais de sélection), l'aveugle des participants et du personnel de l'essai (biais de performance), l'aveugle des évaluateurs des critères de jugement (biais de détection), le suivi complet des patients (biais d'attrition).

La *Cochrane* a inclus ces cinq processus dans le *Risk of Bias Tool*, un outil spécifique pour évaluer le risque de biais dans chaque essai. Pour chaque processus, les auteurs de la revue systématique jugent, sur la base de ce qui est décrit dans l'article rapportant les résultats de l'essai, si l'essai est à faible risque de biais, à risque élevé, ou comme à risque indéterminé pour indiquer le manque d'information ou l'incertitude sur la possibilité d'un biais. Le développement de cet outil, en particulier le choix de ces cinq processus, a été basé sur des considérations théoriques mais également sur des preuves empiriques fournies par des études méta-épidémiologiques.

### **1.2.2 Etudes méta-épidémiologiques**

Une étude méta-épidémiologique a pour objectif d'évaluer l'association entre une caractéristique des essais (par exemple l'assignation secrète inadéquate) et l'estimation de l'effet traitement (Sterne, Juni et al. 2002). La méthode consiste à identifier une collection de méta-analyses, quels que soient la maladie et les traitements évalués, chacune incluant au moins un essai avec assignation secrète jugée inadéquate et un essai avec assignation secrète adéquate. Pour chaque méta-analyse sélectionnée, on estime, via une méta-analyse à effet fixe ou à effets aléatoires, l'effet traitement combiné pour les essais avec la caractéristique et l'effet traitement combiné pour les essais sans la caractéristique, respectivement. On aura pris soin d'orienter le critère de jugement de chaque méta-analyse de sorte que, dans tous les cas,  $OR < 1$  ou  $SMD < 0$  indique la supériorité du traitement expérimental relativement au traitement témoin. Pour un critère de jugement binaire, on mesure la différence d'effet traitement entre essais avec

et sans la caractéristique par le rapport des risques relatifs combinés ou le rapport des rapports de cotes combinés (en anglais, *ratio of odds ratios*, ROR). En échelle logarithmique, on obtient

$$\ln \text{ROR} = \ln \text{OR}_{\text{inadequate allocation concealment}} - \ln \text{OR}_{\text{adequate allocation concealment}}$$

La variance associée est

$$\begin{aligned} \text{Var}(\ln \text{ROR}) &= \text{Var}(\ln \text{OR}_{\text{inadequate allocation concealment}}) \\ &+ \text{Var}(\ln \text{OR}_{\text{adequate allocation concealment}}) \end{aligned}$$

Pour un critère de jugement continu, on mesure la différence d'effet traitement entre essais avec et sans la caractéristique par la différence des différences de moyennes standardisées. Elle s'écrit

$$\Delta \text{SMD} = \text{SMD}_{\text{inadequate allocation concealment}} - \text{SMD}_{\text{adequate allocation concealment}}$$

La variance associée est

$$\begin{aligned} \text{Var}(\Delta \text{SMD}) &= \text{Var}(\text{SMD}_{\text{inadequate allocation concealment}}) \\ &+ \text{Var}(\text{SMD}_{\text{adequate allocation concealment}}) \end{aligned}$$

Puis on synthétise les différences d'effets traitement entre les deux types d'essais sur l'ensemble des méta-analyses sélectionnées *via* une méta-analyse à effets aléatoires. Par exemple, pour un critère de jugement binaire,

$$\ln \text{ROR}_{\text{combiné}} = \frac{\sum_{\text{méta-analyses}} w \times \ln \text{ROR}}{\sum_{\text{méta-analyses}} w}$$

Dans cette moyenne pondérée,  $w$  est le poids donné à chaque méta-analyse de la

$$\text{collection } w = \frac{1}{\text{Var}(\ln \text{ROR}) + \tau^2}$$

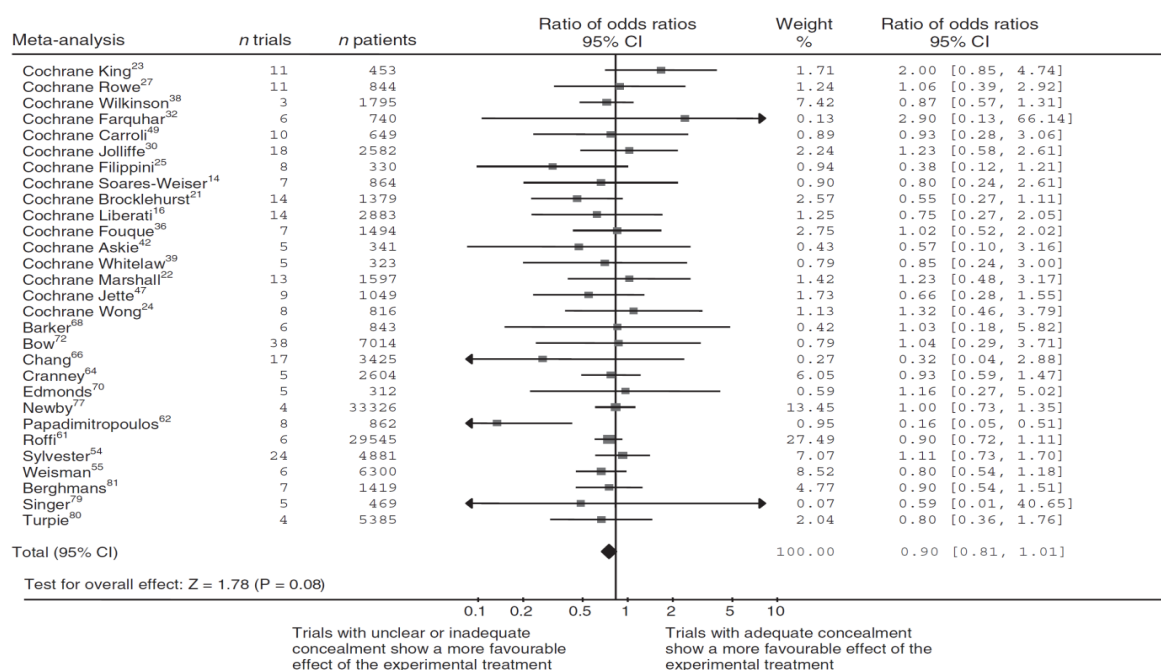
où  $\tau^2$  est la variance inter-méta-analyses, qui quantifie la variabilité d'une méta-analyse à l'autre de l'impact de la caractéristique d'intérêt sur l'effet traitement.

$$\text{La variance associée est estimée par } \text{Var}(\ln \text{ROR}_{\text{combiné}}) = \frac{1}{\sum_{\text{méta-analyses}} w}$$

Un ROR combiné  $<1$  ou un  $\Delta \text{SMD}$  combiné  $<0$  indiquent que les essais avec la caractéristique (dans notre exemple, assignation secrète inadéquate) donnent des estimations de l'effet traitement plus grandes que celles données par les essais sans la caractéristique.

La Figure 5 montre les résultats d'une étude méta-épidémiologique comparant les effets traitement estimés entre essais avec maintien de l'assignation secrète adéquate à ceux avec assignation secrète inadéquate (Pildal, Hrobjartsson et al. 2007). L'analyse inclut 29 méta-analyses. Sur le *forest plot*, on lit la différence d'effet traitement entre les deux types d'essais pour chaque méta-analyse sélectionnée. Par exemple, pour la méta-analyse Cochrane Carroli qui a inclus 10 essais, le rapport des rapports de cotes est 0.93, IC 95% de 0.28 à 3.06. Au bas du *forest plot*, on lit le résultat combiné: le rapport des rapports de cotes moyen vaut 0.90, IC 95% de 0.81 à 1.01, indiquant qu'en moyenne, les essais avec assignation secrète inadéquate donnent des effets traitement plus grands que les essais avec assignation secrète adéquate. Comme on s'attend à ce que les essais maintenant le caractère imprévisible de la randomisation donnent des estimations plus proches de l'effet traitement vrai, on peut dire que les essais avec assignation secrète inadéquate surestiment l'effet traitement.

**Figure 5 : Etude méta-épidémiologique comparant les effets traitement estimés entre essais randomisés avec assignation secrète adéquate et inadéquate**



Sur le forest plot, on lit sur l'axe des abscisses le rapport des rapports de cote qui mesure la différence d'effet traitement entre essais avec assignation secrète inadéquate et essais avec assignation secrète adéquate; sur l'axe des ordonnées, chaque ligne correspond à une des 29 méta-analyses sélectionnées. Au bas du forest plot, le diamant correspond au rapport de rapports de cotes combiné.

Plusieurs études méta-épidémiologiques ont permis de montrer, sur des échantillons allant d'environ 150 à 250 méta-analyses comprenant 1400 à 2000 essais, que l'estimation de l'effet traitement était sur-estimée dans les essais qui avaient une séquence de randomisation ou une assignation secrète inadéquates, les essais qui n'étaient pas en double aveugle ou ceux avec données incomplètes (Savovic, Jones et al. 2012).

Des études méta-épidémiologiques plus récentes ont mis en évidence que d'autres caractéristiques d'essais étaient associées à l'estimation de l'effet traitement. Par exemple, les essais monocentriques donnent, en moyenne, des effets traitement plus grands que les essais multicentriques (Dechartres, Boutron et al. 2011; Bafeta, Dechartres et al. 2012). De même, les essais sponsorisés/financés par l'industrie pharmaceutique fournissent en moyenne des résultats plus favorables au traitement expérimental (produit par le laboratoire) que les essais non sponsorisés/financés par l'industrie pharmaceutique (Lexchin 2012; Lundh, Sismondo et al. 2012). L'association mise en évidence entre ces caractéristiques (caractère monocentrique, financement par l'industrie) et l'estimation de l'effet traitement ne permet pas d'établir de lien de causalité. Mais ces résultats ont des conséquences directes sur la manière dont on réalise les méta-analyses parce qu'on fera alors attention à ne pas synthétiser automatiquement les deux types d'essais. Au contraire, on conduira la méta-analyse des deux types d'essais séparément dans des analyses en sous-groupes.

De la même manière, on peut également se demander si différents types d'essais randomisés (essai en bras parallèles, essai en *cluster*, ou essai en *cross-over*) fournissent des estimations de l'effet traitement similaires ou, au contraire, si ces estimations diffèrent de manière systématique à cause de caractéristiques propres aux différents types d'études. Cette question est importante parce que l'objectif d'une revue systématique est de considérer toutes les preuves disponibles et idéalement de pouvoir synthétiser toutes les données. La question est de savoir si l'on peut donc a priori incorporer les différents types d'essais à la méta-analyse.

Par exemple, les essais en *cross-over* pourraient donner des estimations biaisées de l'effet traitement à cause d'une interaction possible entre la période et la réponse au traitement (lorsque l'effet du traitement A n'est pas le même suivant qu'il soit donné

avant ou après le traitement B) et/ou d'un effet de contamination (*carry-over effect* lorsque l'effet du traitement donné en première période se poursuit en deuxième période) (Curtin, Elbourne et al. 2002; Senn 2002). Lathyris et al ont évalué l'impact du plan expérimental en *cross-over* sur l'estimation de l'effet traitement dans une méta-épidémiologique incluant 28 méta-analyses et 269 essais randomisés (Lathyris, Trikalinos et al. 2007). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence systématique dans les effets traitement estimés entre essais randomisés en *cross-over* et essais randomisés en bras parallèles, bien que ces derniers aient donné des estimations plus conservatrices (rapport des rapports de cotes 0.87, IC95%, 0.74–1.02). Leurs conclusions sont donc en faveur de l'exploitation de toutes les preuves disponibles, c'est-à-dire que les essais randomisés en *cross-over* et en bras parallèles devraient être inclus dans les méta-analyses avec une analyse statistique appropriée, étant donné qu'il ne faut pas oublier de prendre en compte la nature appariée des données dans les essais randomisés en *cross-over*.

### **1.2.3 Validité interne de la revue systématique**

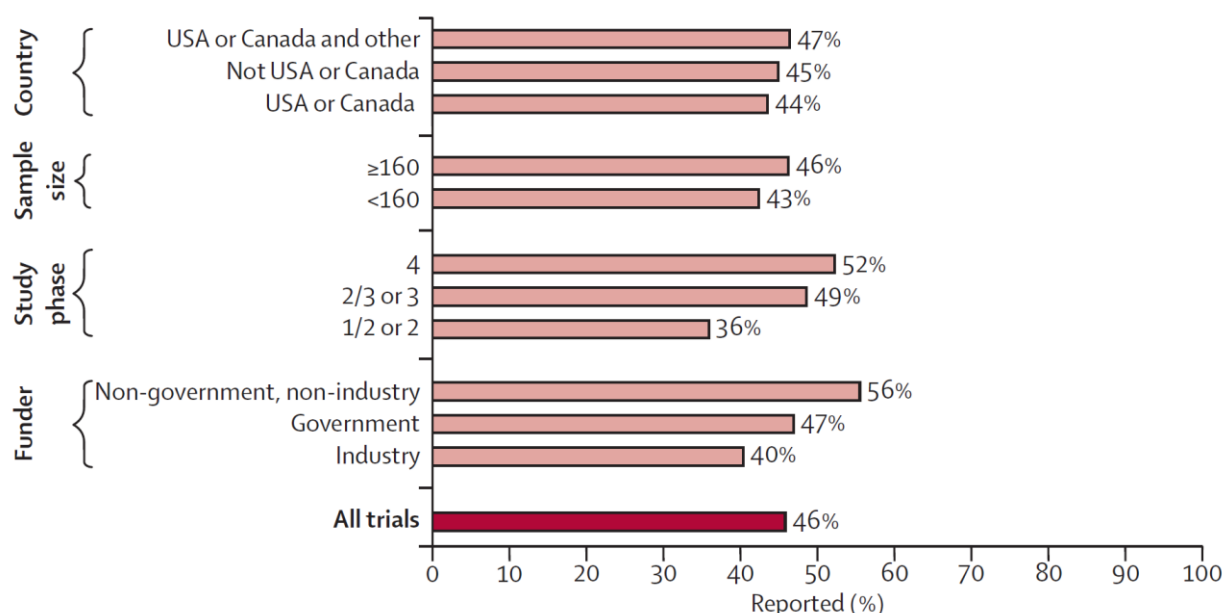
Il existe deux principales menaces à la validité des résultats d'une revue systématique: les biais liés aux études individuelles et les méta-biais. Nous avons vu précédemment que, si un ou plusieurs essais sont à risque de biais élevé, l'effet traitement combiné fourni par la méta-analyse risque d'être biaisé (en anglais, *garbage in, garbage out*) (Higgins, Altman et al. 2011). Les méta-biais ne sont, eux, pas liés à des procédés relatifs aux essais individuels, mais se manifestent seulement lorsque l'on examine une collection d'essais (Goodman and Dickersin 2011). Le caractère monocentrique ou le financement par l'industrie sont considérés comme des méta-biais.

Le biais de publication (en anglais, *reporting bias*) est également un méta-biais et constitue la menace la plus importante à la validité interne d'une revue systématique. Il s'agit du fait de ne pas disposer des résultats de tous les essais existants pour une question clinique donnée, en raison de la nature des résultats (Montori, Ioannidis et al. 2008; Dickersin and Chalmers 2011). En d'autres termes, les essais avec des résultats dits négatifs, c'est-à-dire non statistiquement significatifs, auront tendance à être moins publiés que les autres ou plus difficilement, dans des revues à facteur d'impact moins

élevé, et moins fréquemment dans des revues de langue anglaise que ne le sont les essais avec des résultats positifs, c'est-à-dire statistiquement significatifs et favorisant l'intervention évaluée (Hopewell, Loudon et al. 2009; Song, Parekh-Bhurke et al. 2009; Dickersin and Chalmers 2011). Dans certains cas, l'intégralité des résultats d'un essai n'est pas rendue publique parce que ces résultats sont négatifs. Dans d'autres cas, seules certaines analyses statistiques ou seuls certains critères de jugement sont rapportés parce qu'ils donnent des résultats positifs (en anglais, *selective analysis and outcome reporting bias*) (Dwan, Altman et al. 2014; Page, McKenzie et al. 2014).

L'existence du biais de publication a été maintes fois documentée dans des études suivant des cohortes d'essais enregistrés auprès de comités d'éthique ou dans des registres publics. La fréquence du biais de publication est stupéfiante puisque les résultats d'un tiers à la moitié de tous les essais cliniques ne sont jamais totalement rapportés (Ross, Tse et al. 2012; Jones, Handler et al. 2013; Chapman, Shelton et al. 2014; Manzoli, Flacco et al. 2014; Schmucker, Schell et al. 2014) (Figure 6). Si les résultats positifs sont plus susceptibles d'être disponibles, une méta-analyse basée sur ces résultats sera biaisée.

**Figure 6: Biais de publication en fonction des caractéristiques d'essais**



Données basées sur un échantillon de 677 essais complétés enregistrés sur *ClinicalTrials.gov* entre 2000 et 2007. D'après (Ross, Tse et al. 2012; Chan, Song et al. 2014)



#### 1.2.4 Enregistrement des essais

Plusieurs acteurs de la recherche clinique partagent la responsabilité de ces pratiques de non divulgation des résultats d'essais. Les chercheurs, les *peerreviewers* et les éditeurs de revues médicales sont responsables. Le biais de publication concerne tous les promoteurs, aussi bien académiques qu'industriels (Figure 6). L'un des moyens de lutter contre le biais de présentation sélective des résultats est l'enregistrement prospectif des essais dans des registres publics (U.S. National Institutes of Health ; World Health Organization ; Dickersin and Rennie 2003; Sim, Chan et al. 2006; Wager 2006).

Les investigateurs sont fortement encouragés à déclarer publiquement l'existence de leur essai. Cet enregistrement des essais a été mis en place à l'initiative de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) depuis Septembre 2005 (De Angelis, Drazen et al. 2004). Ce comité international des éditeurs de revues médicales a déclaré qu'il ne publierait plus les essais qui n'avaient pas été enregistrés. L'intention était de forcer les investigateurs à enregistrer leurs essais. Les promoteurs d'essais ont l'obligation d'enregistrer les essais et un protocole abrégé avant l'inclusion du premier patient sur l'un des registres appartenant à la Plateforme Internationale des Registres d'Essais Cliniques de l'Organisation Mondiale de la Santé (en anglais, WHO *International Clinical Trials Registry Platform*) (ICMJE 2014; World Health Organization 2014). Cette plateforme inclut le registre nord-américain *ClinicalTrials.gov* et les registres nationaux listés dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Registres primaires de la plateforme de l'Organisation Mondiale de la Santé**

<b>Nom du registre</b>	<b>Abréviation</b>	<b>URL</b>
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	ANZCTR	<a href="http://anzctr.org.au">anzctr.org.au</a>
Brazilian Clinical Trials Registry	ReBec	<a href="http://ensaiosclinicos.gov.br">ensaiosclinicos.gov.br</a>
Chinese Clinical Trial Registry	ChiCTR	<a href="http://chictr.org">chictr.org</a>
Clinical Research Information Service, Republic of Korea	CRiS	<a href="http://cris.nih.go.kr">cris.nih.go.kr</a>
Clinical Trials Registry - India	CTRI	<a href="http://ctri.nic.in">ctri.nic.in</a>
Cuban Public Registry of Clinical Trials	RPCEC	<a href="http://registroclinico.sld.cu">registroclinico.sld.cu</a>
EU Clinical Trials Register	EU-CTR	<a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>
German Clinical Trials Register	DRKS	<a href="http://www.germanctr.de">www.germanctr.de</a>
Iranian Registry of Clinical Trials	IRCT	<a href="http://irct.ir">irct.ir</a>
International Standard Randomised Controlled Trial Number	ISRCTN	<a href="http://isrctn.org">isrctn.org</a>
Japan Primary Registries Network	JPRN	<a href="http://rctportal.niph.go.jp/link.html">rctportal.niph.go.jp/link.html</a>
Thai Clinical Trials Registry	TCTR	<a href="http://clinicaltrials.in.th">clinicaltrials.in.th</a>
The Netherlands National Trial Register	NTR	<a href="http://trialregister.nl">trialregister.nl</a>
Pan African Clinical Trial Registry	PACTR	<a href="http://pactr.org">pactr.org</a>
Sri Lanka Clinical Trials Registry	SLCTR	<a href="http://slctr.lk">slctr.lk</a>

L'enregistrement prospectif des essais ne garantit pas la publication des résultats mais il permet d'évaluer, au moment de la méta-analyse, de détecter s'il existe des essais complétés dont les résultats ne sont pas publiés ou des écarts par rapport au plan pré-établi pour la conduite de l'essai ou de l'analyse (De Angelis, Drazen et al. 2004; Ioannidis, Greenland et al. 2014). En effet, les méta-analystes, lecteurs et évaluateurs peuvent d'une part trouver, en consultant ces registres d'essais, des essais qui ne seraient pas publiés, et ainsi pouvoir évaluer en fonction de la taille des essais le risque

que la conclusion de leur méta-analyse soit faussée (Melander, Ahlqvist-Rastad et al. 2003; Chan and Altman 2005). D'autre part, le registre permet de détecter les écarts au protocole avec des critères de jugement qui peuvent être omis ou changés dans le rapport publié en comparaison avec le protocole enregistré. Ceci permet d'évaluer le biais de présentation sélective des critères de jugement.

Il est donc essentiel d'une part que les revues adhèrent à cette politique et que les investigateurs et promoteurs d'essais enregistrent leurs essais. Dans le domaine médical, plusieurs études ont évalué la politique éditoriale des revues et la proportion d'essais randomisés enregistrés sur des registres publics. Nous avons recherché de manière systématique ces études dans MEDLINE et nous présentons leurs résultats dans le Tableau 4. Notre revue a permis d'identifier 9 études (Mathieu, Boutron et al. 2009; Meerpohl, Wolff et al. 2010; Kunath, Grobe et al. 2011; van de Wetering, Scholten et al. 2012; Knuppel, Metz et al. 2013; Pinto, Elkins et al. 2013; Reveiz, Villanueva et al. 2013; Wager and Williams 2013; Babu, Veluswamy et al. 2014). Au total, 3 concernaient des échantillons de revues de médecine générale, et 6 concernaient des spécialités médicales (cardiologie, rhumatologie, gastroentérologie, urologie, physiothérapie, psychiatrie et pédiatrie).

En moyenne, moins d'une revue sur trois exigeait ou recommandait l'enregistrement dans leurs instructions aux auteurs (comme une condition requise pour soumettre un article, indiquée dans le contexte général de la soumission d'un manuscrit). Un faible pourcentage faisait référence indirectement à l'enregistrement dans les instructions aux auteurs, mais sans notification éditoriale spécifique relative à l'enregistrement. Par exemple, les revues mentionnent l'*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (URM). En effet, la section J du chapitre 3 de l'URM de l'ICMJE recommande l'enregistrement des essais sur un registre public d'essais, au moment ou avant l'inclusion du premier patient, comme une condition préalable pour pouvoir considérer un manuscrit comme éligible à la publication (ICMJE 2014; World Health Organization 2014). De plus, moins d'un essai sur deux en moyenne était enregistré dans un registre public. Lorsque l'essai était enregistré, il était fréquent que le numéro d'enregistrement ne soit pas rapporté dans l'article. Ces résultats montrent que l'enregistrement est encore largement insuffisant.

**Tableau 4 : Evaluation de l'enregistrement des essais et des politiques éditoriales dans les revues médicales**

Etude	Spécialité clinique	Source	Politique éditoriale des revues pour l'enregistrement des essais				Enregistrement des essais		
			N revues	% de revues exigeant ou recommandant l'enregistrement	% de revues mentionnant indirectement l'enregistrement	% de revues ne faisant aucune mention de l'enregistrement	N essais	% d'essais enregistrés	% d'essais sans numéro d'enregistrement mentionné dans le rapport publié
Revez	Echantillon général	LILACS 2011	56	36%	-	-	101	20%*	
Van de Wetering	Echantillon général	MEDLINE 2010	-	-	-	-	302	61%	10%
Wager	Echantillon général	CENTRAL 2012	200	29%	0%	71%	-	-	-
Mathieu	Cardiologie, rhumatologie, gastroentérologie	MEDLINE 2008	-	-	-	-	323	72%	12%
Kunath	Urologie	JCR 2009	55	36%	11%	53%	106	59%	24%
Pinto	Physiothérapie	PEDro 2009	-	-	-	-	200	34%	
Babu	Physiothérapie	MEDLINE 2012	13	62%	-	-	417	29%*	
Knüppel	Psychiatrie	JCR 2011	123	21%	34%	45%	-	-	-
Meerpohl	Pédiatrie	JCR 2007	69	23%			-	-	-

## 2 Problématique et objectifs

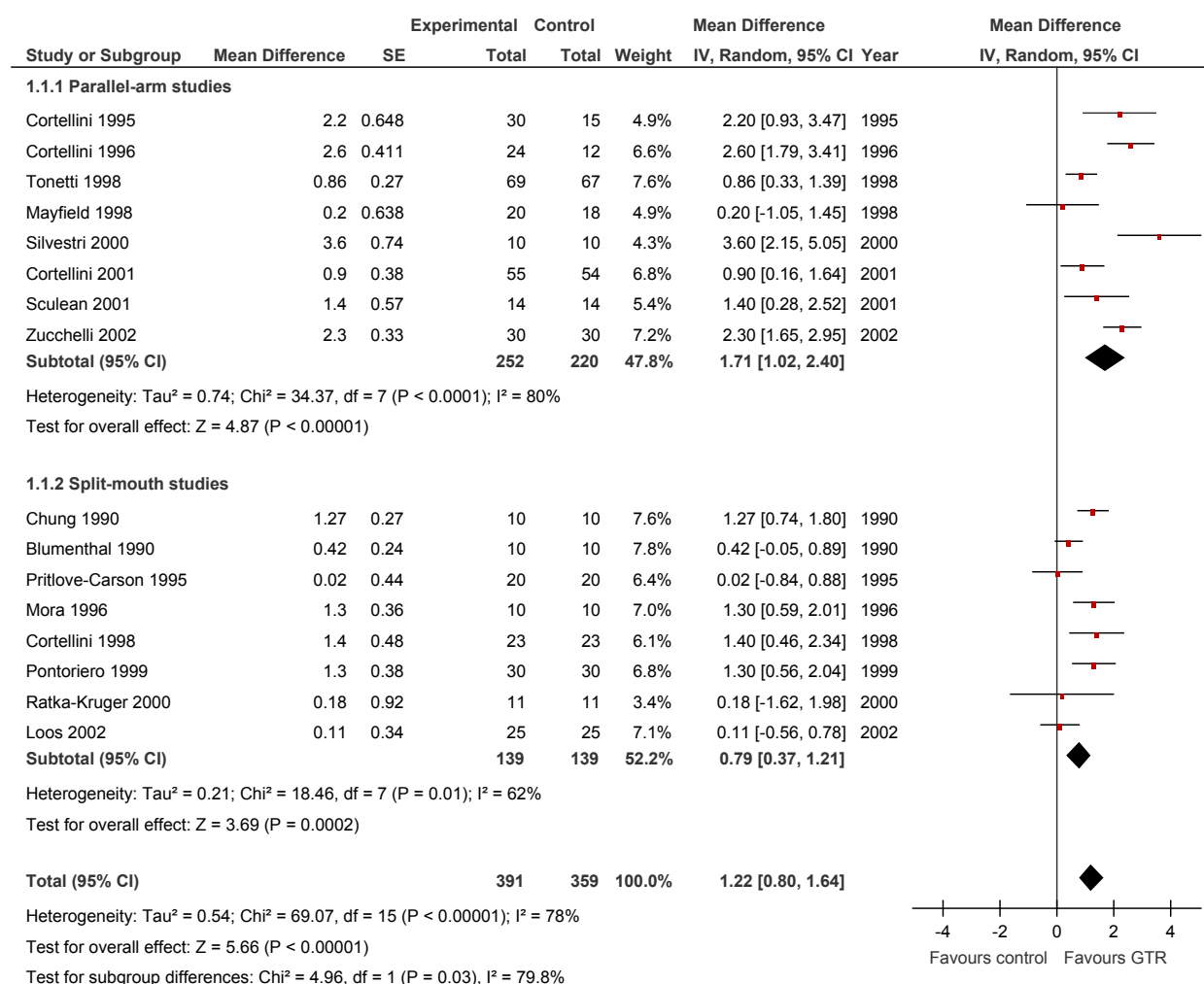
### 2.1 Problématique

Lorsqu'ils doivent prendre une décision médicale, les cliniciens et les patients ont besoin d'une synthèse exhaustive et à jour de toutes les preuves disponibles sur les effets des traitements d'intérêt. En médecine bucco-dentaire, le plan expérimental *split-mouth* est fréquemment utilisé relativement à l'essai randomisé en bras parallèles. Il paraît donc indispensable de pouvoir intégrer les essais *split-mouth* dans les revues systématiques et les méta-analyses afin de prendre en compte la totalité des données. Compte tenu des problèmes de validité interne des essais et de validité interne des revues systématiques, il nous est apparu important d'aborder cette question de l'intégration des essais *split-mouth* dans une revue systématique d'essais randomisés selon ces deux aspects.

D'une part, les essais *split-mouth* pourraient conduire, pour plusieurs raisons, à des estimations de l'effet traitement différentes de celles fournies par les essais randomisés en bras parallèles. Il peut par exemple exister un effet de contamination (*carry-across effect*): il s'agit du risque qu'une intervention appliquée à un premier site contamine le second site. Cet effet existe lorsqu'un traitement ayant une action locale a également un effet systémique, ou par exemple dans le cas du vernis fluoré qui risque de passer du côté témoin et de perturber l'effet du traitement (ce risque n'étant pas valable pour le scellement des sillons par exemple). Cet effet conduit à sous-estimer l'effet traitement. Il n'existe pas de test statistique pour détecter cet effet: l'absence de tout effet *carry-across* peut être justifié uniquement en utilisant des arguments biologiques. De plus, l'analyse des essais *split-mouth* est différente de celle des essais en bras parallèle, à cause de la nature appariée des données. Par conséquent, si une méta-analyse inclut les deux types d'essais sans tenir compte des différences, le résultat pourrait ne pas être fiable. Certains auteurs, dont le groupe *Cochrane Oral Health*, ont déjà suggéré que l'estimation de l'effet traitement fournie par les essais randomisés *split-mouth* différait de celle fournie par les essais randomisés en bras parallèles (Hujoel and DeRouen 1992; Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007; Lesaffre, Philstrom et al. 2009). Ces assertions étaient toujours basées sur un nombre très limité d'exemples de méta-analyses, comme celui de Needleman et al qui ont évalué l'efficacité de la régénération tissulaire guidée par rapport à la chirurgie conventionnelle dans le traitement des pertes osseuses dues à

une maladie parodontale (Needleman, Worthington et al. 2006). Dans cette analyse, les 8 essais *split-mouth* donnaient une estimation du gain du niveau d'attache parodontale plus faible que les 8 essais en bras parallèles (Figure 7). La différence des différences de moyennes entre essais *split-mouth* et en bras parallèles valait -0.91, IC95% de -1.71 à -0.11 ( $p$  value=0.026).

**Figure 7 : Méta-analyse de la comparaison régénération tissulaire guidée vs chirurgie conventionnelle dans le traitement des pertes osseuses dues à une maladie parodontale**



Si cette différence systématique était plus largement confirmée, cela aurait des conséquences directes sur la réalisation des méta-analyses: il ne serait pas recommandé de combiner les résultats des essais randomisés *split-mouth* avec ceux des essais randomisés en bras parallèles et l'on recommanderait une analyse en sous-groupes comme le suggèrent Lesaffre et al (Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007; Lesaffre, Philstrom et al. 2009). Nous avons considéré qu'il était utile d'évaluer empiriquement si

les résultats des essais *split-mouth* étaient en accord avec ceux des essais en bras parallèles au sein d'une même méta-analyse, ou bien s'ils montraient un bénéfice plus grand ou plus faible que celui estimé par les essais en bras parallèles. De plus, notre démarche nous a permis d'évaluer la contribution relative des essais *split-mouth* aux données randomisées disponibles pour l'évaluation de diverses interventions en médecine bucco-dentaire et d'analyser la manière dont les essais *split-mouth* étaient intégrés dans les revues systématiques publiées.

Outre la légitimité d'intégrer les essais *split-mouth* dans les méta-analyses d'essais randomisés, notre démarche nous a conduit à nous interroger sur la capacité à identifier tous les essais *split-mouth* et donc, plus globalement, sur la qualité d'enregistrement des essais randomisés en médecine bucco-dentaire sur les registres publics. Il n'existait aucune étude évaluant la mesure dans laquelle les revues de médecine bucco-dentaire approuvaient et respectaient l'enregistrement des essais randomisés, et comment se situait l'observance de ce domaine spécifique par rapport à celle d'autres domaines médicaux. En évaluant la qualité d'enregistrement des essais publiés, on peut indirectement mesurer l'adhésion de la communauté de médecine bucco-dentaire à cette solution mise en place pour lutter contre le biais de présentation de résultats. Comme il a été évoqué plus haut, la *Cochrane* recommande la prise en compte de toutes les preuves disponibles pour la réalisation de revues systématiques et méta-analyses. La problématique est donc de savoir s'il existe une différence d'enregistrement entre différents types d'essais, notamment entre les essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles (Giannobile 2012; Pihlstrom 2012). En effet, les essais randomisés *split-mouth* pourraient être enregistrés moins fréquemment que les essais randomisés en bras parallèles car la politique d'enregistrement des essais de la plateforme de l'OMS ne mentionne pas explicitement les essais randomisés *split-mouth* (ICMJE 2014; World Health Organization 2014). L'enregistrement prospectif des essais randomisés dans des registres publics étant la meilleure solution, à ce jour, pour limiter les biais de présentation sélective des résultats, si cette différence entre les deux types d'essais était mise en évidence, cela remettrait potentiellement en cause la validité interne des revues systématiques.

## 2.2 Objectifs

Considérant qu'une revue systématique devrait inclure toutes les preuves disponibles, quel que soit le type d'essais randomisés, notre objectif général concernait l'intégration des essais *split-mouth* et en bras parallèles dans les méta-analyses en médecine bucco-dentaire.

Une différence systématique sur l'effet traitement estimé entre les deux types d'essais, si elle existe, s'opposerait à la combinaison des résultats d'essais *split-mouth* avec ceux issus d'essais en bras parallèles dans la même méta-analyse.

De même, un enregistrement insuffisant des essais *split-mouth* par rapport à celui des essais en bras parallèles diminuerait la probabilité d'identifier tous les essais *split-mouth* éligibles pour une méta-analyse, et donc remettrait en cause la possibilité d'intégrer toutes les preuves disponibles.

Notre premier objectif était de comparer les effets traitement estimés entre essais randomisés *split-mouth* et essais randomisés en bras parallèles.

Notre deuxième objectif était 1) d'évaluer la politique éditoriale relative à l'enregistrement des essais randomisés des revues de médecine bucco-dentaire, et 2) d'évaluer et de comparer les proportions d'essais enregistrés entre essais randomisés *split-mouth* et essais randomisés en bras parallèles.



### **3 Comparaison de l'effet traitement entre essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles : étude méta-épidémiologique**

#### *3.1 Contexte*

Il est fréquent dans les revues systématiques en médecine bucco-dentaire de sélectionner à la fois des essais randomisés en bras parallèles et des essais randomisés *split-mouth*, ce d'autant plus que le point de vue de la *Cochrane* est d'identifier toutes les preuves disponibles et donc de ne pas favoriser certains types d'essais par rapport à d'autres. Certains auteurs, dont le groupe *Cochrane Oral Health*, ont suggéré que l'estimation de l'effet traitement fournie par les essais randomisés *split-mouth* pourrait différer de celle fournie par les essais randomisés en bras parallèles. Premièrement, les essais randomisés *split-mouth* pourraient conduire à biaiser l'estimation de l'effet traitement, car il peut exister le risque que l'intervention appliquée au premier site contamine le second, conduisant à sous-estimer l'effet traitement (effet *carry-over*) (Hujoel and DeRouen 1992). Deuxièmement, l'analyse statistique des essais randomisés *split-mouth* diffère de celle des essais randomisés en bras parallèles en raison de la nature appariée des données qui doit être prise en compte (Donner and Eliasziw 1991; Hujoel 1998; Vaeth and Poulsen 1998).

Ceci pourrait donc avoir des conséquences sur la manière d'intégrer les essais randomisés *split-mouth* dans les méta-analyses, comme par exemple ne pas pouvoir combiner les résultats des essais randomisés *split-mouth* et ceux des essais randomisés en bras parallèles et préférer une analyse en sous-groupes comme le suggèrent Lesaffre *et al* (Lesaffre 2009).

#### *3.2 Objectifs*

L'objectif de ce premier travail a été d'évaluer si l'estimation de l'effet traitement différerait entre essais randomisés *split-mouth* et ceux en bras parallèles à question clinique identique.

### 3.3 Méthodes

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude méta-épidémiologique.

#### 3.3.1 Sélection des méta-analyses

Nous avons sélectionné des revues systématiques concernant des interventions thérapeutiques ou préventives, qui comprenaient au moins un essai *split-mouth* et un essai en bras parallèles dans les méta-analyses. Nous avons sélectionné les mises à jour des revues systématiques lorsqu'elles existaient plutôt que les versions antérieures qui ont par conséquent été exclues.

Pour identifier les études éligibles, nous avons interrogé 5 bases de données: MEDLINE, EMBASE, la base des revues systématiques *Cochrane* (en anglais, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR)), la base de données des résumés de revues (en anglais, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE)), et la base de données intégrant le texte en intégralité SCIRUS. La dernière recherche a été menée en Février 2013, sans restriction ni sur la date de publication ni sur la langue.

Deux auteurs ont sélectionné indépendamment et en double les études éligibles d'après le titre et le résumé. En cas de doute sur l'éligibilité de l'étude d'après un résumé, le texte complet de l'article en question était systématiquement lu. Les désaccords ont été résolus par discussion. Le texte complet de chaque article sélectionné a été obtenu. S'il n'était pas disponible directement, les auteurs étaient contactés afin de l'obtenir.

Pour chaque revue systématique éligible, nous avons sélectionné toutes les méta-analyses indépendantes, c'est-à-dire les comparaisons entre une intervention expérimentale et une intervention témoin spécifique avec un critère de jugement binaire ou un critère de jugement continu ou les deux. En cas de critères de jugement multiples éligibles, nous avons choisi le critère de jugement principal indiqué par les auteurs ou celui avec le plus grand nombre d'essais.

Pour chaque méta-analyse, nous avons relevé tous les essais randomisés individuels et nous avons exclu tous les essais non randomisés.

Nous avons identifié les méta-analyses pour lesquelles des essais étaient communs, et nous avons exclu la méta-analyse qui incluait le moins d'essais. Nous avons recherché ensuite tous les essais randomisés individuels de chaque méta-analyse (Savović, Harris et al. 2010).

### 3.3.2 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée en double et indépendamment par deux auteurs. Les désaccords ont été résolus par discussion.

Pour chaque méta-analyse, nous avons relevé l'intervention expérimentale, le comparateur, le critère de jugement et le nombre d'essais *split-mouth* et en bras parallèles.

Nous avons relevé les méthodes utilisées par les auteurs de la revue pour intégrer les essais *split-mouth* aux méta-analyses : nous avons évalué la présence d'analyse en sous-groupes (c'est-à-dire lorsque les essais *split-mouth* et les essais en bras parallèles étaient analysés séparément), et/ou si une méta-analyse combinait les essais *split-mouth* à ceux en bras parallèles. Dans ce cas, nous avons relevé si les techniques employées étaient celles décrites par Elbourne ou Lesaffre (Elbourne, Altman et al. 2002; Lesaffre 2009). Nous avons aussi recherché si les auteurs de la revue avaient estimé la variance de l'effet traitement dans les essais *split-mouth* à l'aide de méthodes statistiques prenant en compte la nature appariée des données (Follmann, Elliott et al. 1992).

Pour chaque essai randomisé individuel, nous avons relevé le premier auteur, l'année de publication, le plan expérimental utilisé, le nombre total de patients, la moyenne et l'écart-type pour les critères de jugement continus, le nombre d'événements pour les critères de jugement binaires, pour le traitement expérimental et le traitement témoin.

### 3.3.3 Analyse statistique

Les critères de jugement binaires et continus ont été analysés séparément. Pour chaque essai, nous avons calculé l'estimation de l'effet traitement et la variance associée. Les effets traitement ont été mesurés à l'aide de rapports de cotes (en anglais, *odds ratio* ou OR) et de différences de moyennes standardisées (en anglais, *standardized mean difference* ou SMD), respectivement.

Pour les essais *split-mouth*, nous avons pris en compte les données appariées. Pour les critères de jugement binaires, nous avons estimé les OR marginaux en utilisant la méthode de Becker et Balagtas (Becker and Balagtas 1993; Elbourne, Altman et al. 2002; Stedman, Curtin et al. 2011). Pour les critères de jugement continus, nous avons estimé les SMD en prenant en compte le coefficient de corrélation intra-patient (Borenstein, Cooper et al. 2009). Nous avons contacté les auteurs de tous les essais *split-mouth* pour demander les données nécessaires. Si les données n'étaient pas disponibles ou en

l'absence de réponse de la part des auteurs, nous avons supposé une corrélation intra-patient de 0,5.

Nous avons ensuite réalisé une analyse méta-épidémiologique (Sterne, Juni et al. 2002). Pour chaque méta-analyse, nous avons estimé l'OR ou la SMD dans les essais *split-mouth* et dans les essais en bras parallèles. Ensuite, nous avons estimé un rapport de rapport de cotes (en anglais, *ratios of odds ratio* ou ROR) ou une différence de différences de moyennes standardisées (*differences of standardized mean differences* ou  $\Delta$ SMD) et leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95%), puis nous avons synthétisé les ROR et les  $\Delta$ SMD sur l'ensemble des méta-analyses.

### 3.4 Résultats

#### 3.4.1 Revues systématiques et méta-analyses éligibles

Sur 335 revues systématiques potentiellement éligibles, nous avons examiné 146 articles en intégralité et nous avons inclus 18 revues systématiques. Parmi elles, 8 étaient des revues systématiques *Cochrane*. Toutes les revues sélectionnées ont été publiées récemment (entre 2006 et 2013). Au total, 9 revues concernaient les maladies parodontales, 6 la chirurgie et l'implantologie, 2 les lésions carieuses et une les traitements orthodontiques.

Sur les 18 revues systématiques, 34 méta-analyses ont contribué à notre analyse, 15 avec critères de jugement binaires, et 19 avec critères de jugement continus.

#### 3.4.2 Méthodes utilisées pour intégrer les essais *split-mouth* aux méta-analyses

Dans toutes les méta-analyses, les auteurs ont combiné les essais *split-mouth* avec ceux en bras parallèles. Dans 6 des 18 revues systématiques, les auteurs ont également analysé séparément les essais *split-mouth* et en bras parallèles. En ce qui concerne l'estimation de l'erreur standard de l'effet traitement dans les essais *split-mouth*, soit les auteurs indiquaient qu'ils avaient réalisé une imputation selon les méthodes décrites par Follmann en 1992 (dans 8 revues), soit il n'y avait aucune précision (dans 8 autres revues).

### 3.4.3 Caractéristiques des essais *split-mouth* et en bras parallèles

Les 15 méta-analyses avec critères de jugement binaires incluaient 28 essais *split-mouth* et 28 essais en bras parallèles. Les 19 méta-analyses avec critères de jugement continus incluaient 45 essais *split-mouth* et 48 essais en bras parallèles. En tout, il y avait 56 essais *split-mouth* et 65 essais en bras parallèles distincts. L'année de publication médiane était de 2004 pour les essais *split-mouth*, et 2007 pour les essais en bras parallèles. Le nombre de patients médian était plus faible pour les essais *split-mouth* (20) que pour les essais en bras parallèles (40).

### 3.4.4 Différences d'effet traitement entre les essais *split-mouth* et en bras parallèles

Pour les critères de jugement binaires, on a pu constater que dans les 15 méta-analyses, 8 avaient un effet traitement plus important pour les essais *split-mouth* dont aucune ne présentait un résultat statistiquement significatif, et 6 avaient un effet traitement plus important pour les essais en bras parallèles dont 2 présentaient un résultat statistiquement significatif. En moyenne, il n'y avait pas de différence entre essais *split-mouth* et en bras parallèles avec un ROR moyen de 0.96 et son intervalle de confiance à 95% de 0.52 à 1.80. L'hétérogénéité entre méta-analyses était modérée ( $I^2 = 50\%$ ).

Pour les critères de jugement continus, on a pu constater que dans les 19 méta-analyses, 8 montraient un effet traitement plus important pour les essais *split-mouth* dont 2 présentaient un résultat statistiquement significatif, et 9 montraient un effet traitement plus important pour les essais en bras parallèles dont 4 présentaient un résultat statistiquement significatif. En moyenne, il n'y avait pas de différence entre essais *split-mouth* et en bras parallèles avec un  $\Delta$ SMD moyen de 0.08 et son intervalle de confiance à 95% de -0.14 à 0.30. L'hétérogénéité entre méta-analyses était modérée ( $I^2 = 56\%$ ).

Au total, dans 6 des 8 méta-analyses montrant une différence statistiquement significative dans l'effet traitement entre essais *split-mouth* et en bras parallèles (quelle que soit la direction), les auteurs combinaient les essais *split-mouth* et en bras parallèles mais ne les analysaient pas séparément en sous-groupes.

## 3.5 Discussion – Conclusion

Contrairement aux recommandations du groupe *Cochrane Oral Health*, une majorité de méta-analyses ne réalise pas d'analyse en sous-groupes comparant les deux plans

expérimentaux, et ne rapporte pas explicitement la manière dont la nature appariée des données des essais *split-mouth* a été prise en compte (Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007). Néanmoins, les deux plans expérimentaux donnent en moyenne des résultats similaires : ce résultat est en faveur de l'utilisation de toutes les preuves disponibles, c'est-à-dire que les essais *split-mouth* et en bras parallèles traitant de question clinique identique doivent être inclus dans une même méta-analyse.

Nous pouvons relever certaines limites à notre étude méta-épidémiologique. Tout d'abord, relativement peu de revues ont été identifiées et pour chaque méta-analyse, peu d'essais *split-mouth* et en bras parallèles. Cependant, nous avons fait une recherche systématique de revues *Cochrane* et non *Cochrane*, y compris dans SCIRUS qui couvre le texte intégral. Il était particulièrement important d'interroger une base comme SCIRUS afin d'identifier les revues systématiques éligibles pour notre étude mais ne mentionnant pas l'inclusion d'essais *split-mouth* dans leurs résumés. De plus, il est fréquent que les méta-analyses en évaluation thérapeutique incluent peu d'essais (le nombre d'essais médian par méta-analyse *Cochrane* étant de 3) (Davey, Turner et al. 2011). Le nombre relativement faible de revues systématiques et d'essais est une limite à la généralisabilité de nos résultats. Néanmoins, notre étude couvre des pathologies et des spécialités bucco-dentaires variées et parmi les plus prévalentes. Cette première étude méta-épidémiologique devrait donc être répliquée dans le futur avec l'intégration d'un plus grand nombre de revues systématiques et méta-analyses avec des essais *split-mouth* et en bras parallèles lorsqu'elles deviendront disponibles. Une amélioration méthodologique possible serait l'interrogation de la base bibliographique Google Scholar; cette base inclut un nombre de documents extrêmement important et permet d'interroger les articles en texte intégral. La seconde limite est que nous n'avons pas évalué le risque de biais des essais. Cependant, il serait particulièrement difficile d'ajuster nos analyses sur l'évaluation du risque de biais parce que la qualité de présentation des résultats des essais dans le domaine dentaire, particulièrement des informations permettant de juger la validité interne, est très mauvaise (Lesaffre, Garcia Zattera et al. 2007). Dans notre deuxième travail de thèse, nous avons évalué le risque de biais de sélection pour 317 essais randomisés et nous avons jugé qu'il était incertain, faute d'informations rapportées, pour 80% des essais. Dans notre étude méta-épidémiologique, il est vraisemblable qu'on aurait qualifié le risque de biais d'incertain dans la plupart des cas, ce qui rendrait difficile une analyse ajustée.

### 3.6 Implications

Ceci a des répercussions au niveau de la recherche primaire et secondaire.

Dans un premier temps, les investigateurs d'essais cliniques en médecine orale devraient envisager de mettre en place les deux types d'essais, *split-mouth* et bras parallèles, afin de profiter non seulement du gain de puissance apporté par le plan expérimental *split-mouth*, mais aussi de l'augmentation de la validité externe de l'essai en ne limitant pas les critères d'inclusion des patients imposés par le plan expérimental *split-mouth*. L'investigateur n'oubliera pas dans ce cas de comparer les effets traitement estimés par les deux plans expérimentaux, permettant ainsi d'évaluer s'ils ne diffèrent pas.

Dans un second temps, les auteurs d'une revue systématique devraient envisager d'inclure les essais *split-mouth* dans leur méta-analyse avec une analyse statistique appropriée : d'une part en réalisant une analyse en sous-groupes comparant les deux plans expérimentaux, d'autre part en décrivant la prise en compte de la nature appariée des données des essais *split-mouth* (estimation de la variance de l'effet traitement).

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study

Violaine Smail Faugeron<sup>1,2,3,7\*</sup>, Hélène Fron Chabouis<sup>3,4</sup>, Frédéric Courson<sup>2,3</sup> and Pierre Durieux<sup>1,5,6</sup>

## Abstract

**Background:** Split mouth randomized controlled trials (RCTs) are popular in oral health research. Meta analyses frequently include trials of both split mouth and parallel arm designs to derive combined intervention effects. However, carry over effects may induce bias in split mouth RCTs. We aimed to assess whether intervention effect estimates differ between split mouth and parallel arm RCTs investigating the same questions.

**Methods:** We performed a meta epidemiological study. We systematically reviewed meta analyses including both split mouth and parallel arm RCTs with binary or continuous outcomes published up to February 2013. Two independent authors selected studies and extracted data. We used a two step approach to quantify the differences between split mouth and parallel arm RCTs: for each meta analysis. First, we derived ratios of odds ratios (ROR) for dichotomous data and differences in standardized mean differences ( $\Delta$ SMD) for continuous data; second, we pooled RORs or  $\Delta$ SMDs across meta analyses by random effects meta analysis models.

**Results:** We selected 18 systematic reviews, for 15 meta analyses with binary outcomes (28 split mouth and 28 parallel arm RCTs) and 19 meta analyses with continuous outcomes (28 split mouth and 28 parallel arm RCTs). Effect estimates did not differ between split mouth and parallel arm RCTs (mean ROR, 0.96, 95% confidence interval 0.52–1.80; mean  $\Delta$ SMD, 0.08, –0.14–0.30).

**Conclusions:** Our study did not provide sufficient evidence for a difference in intervention effect estimates derived from split mouth and parallel arm RCTs. Authors should consider including split mouth RCTs in their meta analyses with suitable and appropriate analysis.

**Keywords:** Meta analysis, Randomized controlled trial, Split mouth trial, Bias, Meta epidemiological study

## Background

In split-mouth randomized controlled trials (RCTs) in oral health, experimental and control interventions are randomly allocated to different areas in the oral cavity (teeth, surfaces, arches, quadrants) [1–3]. As compared with parallel-arm RCTs, split-mouth RCTs have the advantage that most of the variability of outcome among patients is removed from the intervention effect estimate for a potential increase in statistical power, each subject being its own control [4,5]. Because every

subject receives each intervention, the design may also be better suited to determine patient preferences.

Many researchers in oral health research use the split-mouth design. Therefore, systematic review authors frequently include trials of both split-mouth and parallel-group designs to derive combined intervention effects. The rationale to include split-mouth RCTs is to use all the available evidence. However, the split-mouth design may lead to biased intervention effect estimates. For instance, carry-over effects (ie, contamination or “spilling” of the effects of one intervention from one site to another site) may induce bias in split-mouth RCTs [4]. If the interventions are delivered at different times, period effects may also influence intervention effects. Moreover, the statistical analysis of split-mouth differs from that of parallel-arm

\* Correspondence: violaine.smail.faugeron@parisdescartes.fr

<sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

<sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d’Odontologie, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



RCTs because the paired nature of data must be taken into account [6-8]. Failure to consider the difference between the two types of trials may result in unreliable inference because the confidence interval for the true combined effect will be incorrect. Lesaffre et al. suggested that intervention effect estimates from split-mouth and parallel-arm RCTs may not be the same and recommended separate subgroup meta-analyses of split-mouth and parallel-arm RCTs to investigate systematic differences [9].

In this meta-epidemiological study, we aimed to assess if data from split-mouth RCTs were incorporated appropriately in meta-analyses and whether intervention effect estimates differ between split-mouth and parallel-arm RCTs in meta-analyses.

## Methods

We performed a meta-epidemiological study to compare intervention effect estimates between split-mouth RCTs and parallel-arm RCTs. We identified meta-analyses that included at least one split-mouth RCT and at least one parallel-arm RCT assessing a variety of conditions and interventions on binary or continuous outcomes. For each selected meta-analysis, we compared intervention effect estimates between split-mouth and parallel-arm RCTs. In a second stage, results were summarized across all meta-analyses.

### Selection of meta-analyses, trials and outcomes

To identify eligible studies, we searched MEDLINE and EMBASE. Search equations for each database included the free-text word "split mouth" combined with a filter designed to identify systematic reviews (see Additional file 1) [10]. Second, we performed a full-text search of the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) through [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) and [archie.cochrane.org](http://archie.cochrane.org). We also searched the Database of Abstracts of Reviews (DARE). Third, we searched SCIRUS, a science-specific search engine covering full-text articles. The last search was conducted in February 2013, with no restriction on date or language.

Two authors independently and in duplicate screened the titles and abstracts of records retrieved by the search, and then screened the selected full-text reports. When the designs of selected trials were unclear in an abstract, we always screened the full-text article. Any disagreements were resolved by discussion.

Eligible studies were systematic reviews of therapeutic or preventive interventions that included at least one split-mouth RCT, as labeled by the review authors, and at least one parallel-arm RCT in quantitative syntheses (ie, meta-analyses). Updates of systematic reviews were selected rather than initial versions.

From each eligible systematic review, we selected all independent meta-analyses (defined as the comparison

between specific experimental and control interventions on a given outcome). We excluded meta-analyses in which all RCTs had a split-mouth or parallel-arm design. Then we selected one binary or one continuous outcome, or both if present, corresponding to the previous criteria. In cases of multiple eligible outcomes, we chose the primary outcome as stated by the authors or selected the outcome with the largest number of studies. For each meta-analysis, we selected all individual RCTs and we excluded non-randomized studies. Finally, we identified overlapping meta-analyses (ie, with common RCTs) and excluded the meta-analysis that included fewer trials [11].

### Data extraction

Two authors extracted the data in duplicate and independently, with discrepancies resolved by discussion. For each systematic review, we recorded the first author, publication year and studied population. For each meta-analysis, we recorded the experimental intervention, the comparator, the outcome and the number of split-mouth and parallel-arm RCTs.

We assessed the methods used by the authors for incorporating split-mouth RCTs into meta-analyses: we assessed the presence of subgroup analyses (ie, split-mouth RCTs and parallel-arm RCTs analyzed separately) and/or whether one quantitative synthesis combined split-mouth and parallel-arm RCTs; in this case, we assessed whether the techniques described by Elbourne 2002 or Lesaffre 2009 were used [9,12]; moreover, we assessed whether the authors calculated the standard error of the intervention effect estimate in split-mouth RCTs using appropriate methods (ie, statistical approaches taking into account the paired nature of data; eg, the techniques described by Follmann) [13].

From the systematic review, for each RCT, we abstracted the first author and publication year and the design (split-mouth or parallel-arm). From the original RCT reports, we extracted the number of patients and, according to type of outcome, the means and associated SDs, or number of events, for both the experimental and control arms.

### Statistical analysis

Binary and continuous outcomes were analyzed separately. For each RCT, we derived an intervention effect estimate and the associated sampling variance. Intervention effects were measured by odds ratios (ORs) and standardized mean differences (SMDs, or Cohen's *d*). All comparisons were coded so that the experimental intervention was compared with the comparator for an unfavorable outcome. Binary and continuous outcomes were coded so that an  $OR < 1$  and  $SMD < 0$  indicated a beneficial effect of the experimental intervention, respectively. For binary outcomes, in cases of 0-count cells, we

used a 0.5 continuity correction. If no events occurred in all arms, the RCT was excluded.

For split-mouth RCTs, we took into account the matched nature of data; marginal ORs were calculated by the method of Becker and Balagtas [12,14,15]; SMDs were estimated by taking into account the within-patient correlation coefficient [16]. We contacted the corresponding authors of all split-mouth RCTs to ask for the required matched outcome data. If not available from the reports and with no response from authors, we assumed a within-patient correlation of 0.5. Sensitivity analyses with correlation values of 0 and 0.25 yielded similar results.

For every meta-analysis, with more than one split-mouth or parallel-arm RCT, we calculated combined intervention effects and associated variances. We used both fixed-effects and random-effects (restricted maximum likelihood estimator) calculations. Results were similar, so we reported results obtained with fixed-effects primarily and those obtained with random-effects as sensitivity analysis.

We used a meta-epidemiological analysis to estimate the combined difference in intervention effect estimates between split-mouth and parallel-arm RCTs by a two-step method [17]. For each meta-analysis with a binary outcome, we estimated the ratio of the intervention effect for split-mouth RCTs to that for parallel-arm RCTs, the ratio of ORs (ROR): on a logarithmic scale, we derived  $\log(\text{ROR}) = \log(\text{summary OR in split-mouth RCTs}) - \log(\text{summary OR in parallel-arm RCT})$  and its variance  $\text{Var}(\log \text{ROR}) = \text{Var}[\log(\text{summary OR in split-mouth RCTs})] + \text{Var}[\log(\text{summary OR in parallel-arm RCTs})]$ . Then we estimated a combined ROR and 95% confidence interval (CI) across meta-analyses by a random-effects meta-analysis model (restricted maximum likelihood estimator). For each meta-analysis with a continuous outcome, we estimated the difference in intervention effect estimates between split-mouth and parallel-arm RCTs, the difference in SMDs ( $\Delta\text{SMD}$ ): we derived  $\Delta\text{SMD} = \text{summary SMD in split-mouth RCTs} - \text{summary SMD in parallel-arm RCT}$  and its variance  $\text{Var}(\Delta\text{SMD}) = \text{Var}[\text{summary SMD in split-mouth RCTs}] + \text{Var}[\text{summary SMD in parallel-arm RCTs}]$ . Then we estimated a combined  $\Delta\text{SMD}$  across meta-analyses and 95% CI across meta-analysis by a random-effects meta-analysis model (restricted maximum likelihood estimator). An  $\text{ROR} < 1$  or  $\Delta\text{SMD} < 0$  indicated that split-mouth RCTs yielded larger intervention effect estimates than parallel-arm RCTs. Heterogeneity in RORs or  $\Delta\text{SMD}$ s across the different meta-analyses was assessed by the  $I^2$  statistic and  $\tau^2$  the between-meta-analyses variance. We plotted the results on forest plots. We reported the 95% prediction intervals for the ROR and  $\Delta\text{SMD}$ , respectively, which provide a predicted range for the true difference in treatment effects between split-mouth and parallel-arm RCTs in an individual meta-analysis.

Analyses involved use of the R software (online at <http://www.R-project.org>, the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). A 2-tailed  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Eligible systematic reviews and meta-analyses

The search yielded 335 potentially eligible articles. The flow chart of selection and reasons for exclusion are in Figure 1. We included 18 systematic reviews [18-36]; 8 were Cochrane systematic reviews [23,25-27,30,33,34,36]. The selected reviews were all published recently (range 2006 to 2013). The reviews concerned interventions for periodontal disease ( $n = 9$ ), dental surgery/implantology ( $n = 6$ ), dental caries ( $n = 2$ ), and orthodontic treatment ( $n = 1$ ) (Table 1).

From the 18 systematic reviews, 42 meta-analyses were eligible. The identification of overlapping meta-analyses led to the exclusion of 8 meta-analyses (from 2 systematic reviews). Consequently, 34 meta-analyses contributed to our analysis: 15 with binary outcome data, and 19 with continuous outcome data. The median number of RCTs per meta-analysis was 4 (range 2-16) (Table 2).

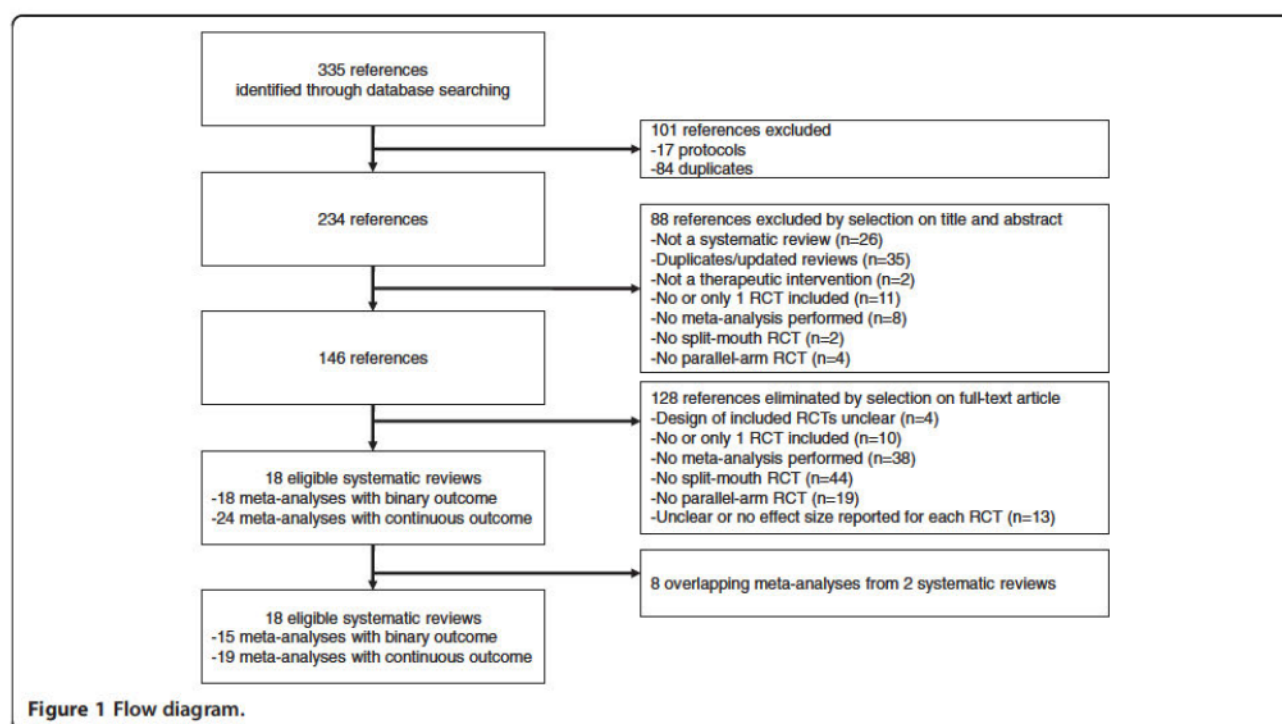
### Methods used for incorporating split-mouth trials into meta-analyses

In all systematic reviews, the authors combined split-mouth trials together with parallel-arm trials in meta-analyses (Table 3). For 6 of 18 systematic reviews, the authors also meta-analyzed split-mouth and parallel-arm trials separately in subgroup analyses. Regarding the standard error of the intervention effect estimate in split-mouth RCTs, in 8 reviews, how the paired nature of data was taken into account was not clear and in another 8 reviews, the paired nature of data was imputed with methods described by Follmann [13] when the appropriate data were not present in RCT reports. Finally, we contacted the authors of all split-mouth RCTs to ask for the matched outcome data and we received 16 responses.

### Characteristics of split-mouth and parallel-arm trials

The 15 meta-analyses with binary outcome data involved 28 split-mouth and 28 parallel-arm RCTs; the 19 meta-analyses with continuous outcome data involved 45 split-mouth and 48 parallel-arm RCTs, for 56 and 65 distinct split-mouth and parallel-arm RCTs, respectively. Parallel-arm RCTs were published later than split-mouth RCTs (median [25%-75% percentile] 2007 [2002-2008] versus 2004 [1999-2008]); the first published RCT was a split-mouth RCT in 20 of the 34 meta-analyses. Parallel-arm RCTs had a larger median sample size than split-mouth RCTs (median 40 [29-90] versus 20 [12-30]). The median total relative weight of split-mouth RCTs in each meta-analysis was 51% [39-71%] for the 34 meta-analyses.





### Differences in intervention effect between split-mouth and parallel-arm trials

Among the 15 meta-analyses with binary outcome data, 8 yielded a larger intervention effect for split-mouth RCTs (none with evidence for a difference between the two

estimates) and 6 a larger intervention effect for parallel-arm RCTs (2 with evidence for a difference between the two estimates) (see Additional file 2). Split-mouth and parallel-arm RCTs did not differ in intervention effect estimates: the meta-epidemiological analysis yielded a

**Table 1 18 selected systematic reviews**

Review	Population
1. Annibali [18]	Patients treated with dental implants
2. Atieh [19]	Patients with a clinical diagnosis of chronic periodontitis
3. Brignardello Petersen [20]	Patients who underwent surgical removal of impacted mandibular third molars
4. Cairo [21]	Patients with a clinical diagnosis of Miller Class I or II localized gingival recession defect
5. Carrasco Labra [22]	Healthy adult subjects who underwent surgical removal of an impacted mandibular third molar
6. Chambronne [23]	Patients with gingival recession areas (Miller's Class I or II > 3 mm)
7. Del Fabbro [24]	Patients undergoing surgical procedures for the treatment of periodontal defects and gingival recession
8. Esposito [25]	Patients with osteointegrated root form dental implants
9. Esposito [26]	Patients with chronic, aggressive, or early onset periodontitis and intrabony defects with an intrabony component of at least 3 mm to be treated
10. Esposito [27]	Patients rehabilitated with implant supported/retained prostheses
11. Fleming [28]	Patients with full arch, fixed, and bonded orthodontic appliances
12. Imai [29]	Adult patients with clinical signs of gingivitis and some periodontitis
13. Lodi [30]	Patients undergoing tooth extraction for any indication
14. Mickenautsch [31]	Patients requiring dental restoration
15. Muller Bolla [32]	Patients > 5 years old with permanent molars, all caries free or with incipient carious lesions
16. Needleman [33]	Patients ≥ 21 years old with chronic periodontitis or periodontitis
17. Sgolastra [35]	Adult patients with chronic periodontitis
18. Yong [36]	Adult patients with adrenal insufficiency and who required surgery

**Table 2 35 selected meta-analyses (15 with binary outcomes and 19 with continuous outcomes)**

Meta analysis	Experimental intervention	Comparator	Binary outcome	Continuous outcome
1	Platform switched implant restoration	Platform match		Marginal bone loss
2	Scaling and root planning + antimicrobial photodynamic therapy	Scaling and root planning		Clinical attachment level gain
3.	Low level laser energy irradiation	Nonactive comparator		Trismus
4.a.	Coronally advanced flap + connective tissue graft	Coronally advanced flap	Complete root coverage	Gingival recession change
4.b.	Coronally advanced flap + enamel matrix derivative	Coronally advanced flap	Complete root coverage	Gingival recession change
4.c.	Coronally advanced flap + acellular dermal matrix	Coronally advanced flap	Complete root coverage	Gingival recession change
4.d.	Coronally advanced flap + barrier membranes	Coronally advanced flap + connective tissue graft	Complete root coverage	Gingival recession change
4.e	Coronally advanced flap + acellular dermal matrix	Coronally advanced flap + connective tissue graft	Complete root coverage	Gingival recession change
5.	Secondary closure technique	Primary closure technique	Infectious complication	Pain
6.a	Guided tissue regeneration (rm) + bone substitutes	Subepithelial connective tissue grafts		Gingival recession change
6.b	Guided tissue regeneration (rm) + bone substitutes	Guided tissue regeneration (rm)	Complete root coverage	Gingival recession change
7.	Platelet rich plasma	Control		Clinical attachment level gain
8.a	Loading of osteointegrated implants within 1 week	Loading of osteointegrated implants after 2 months	Prosthesis failure	Marginal bone level changes
8.b	Loading of osteointegrated implants within 1 week	Loading of osteointegrated implants between 1 week and 2 months	Prosthesis failure	Marginal bone level changes
9.	Emdogain	Control	Probing attachment level gain < 2 mm	
10.	Procedure with flap elevation	Flapless implant insertion	Implant failure	
11.	1 stage bonding (self etch)	2 stage bonding (acid etch)	Bracket failure	
12.	Dental floss	Interdental brushes		Interproximal gingival bleeding
13.	Antibiotic Pre operative prophylaxis	Placebo		Pain
14.	Glass ionomer cement	Amalgam	Caries	
15.a	Fluoride containing resin based sealant	Light cured resin based sealant	Complete retention	
15.b	Rubber dam	Cotton rolls	Complete retention	
16	Guided tissue regeneration	Control		Clinical attachment level gain
17.	Scaling and root planning + Diode laser	Scaling and root planning		Probing depth reduction
18.	Supplemental perioperative steroids	Placebo		Systolic blood pressure

rm: with resorbable membranes.

combined ROR of 0.96 (95% CI 0.52–1.80,  $p = 0.91$ ,  $I^2 = 50\%$ , 95% CI 9%–80%, and  $\tau^2 = 0.62$  across meta-analyses) (Figure 2). The associated 95% prediction interval for the ROR was 0.19 to 5.08. Finally, when using random-effects models for within-meta-analysis calculations of summary effect sizes in split-mouth and parallel-arm RCTs, it yielded a combined ROR of 0.79 (95% CI 0.47–1.32,  $p = 0.36$ ).

Among the 19 meta-analyses with continuous outcome data, 8 yielded a larger intervention effect for split-mouth RCTs (2 with evidence for a difference between the two estimates) and 9 a larger intervention effect for parallel-arm RCTs (4 with evidence for a difference between the two estimates) (see Additional file 2). Split-mouth and parallel-arm RCTs did not differ in intervention effect estimates: the meta-epidemiological analysis yielded a

**Table 3 Methods used by review authors to incorporate split-mouth RCTs into meta-analyses**

Review	Split mouth and parallel arm RCTs combined		Standard error of the treatment effect estimate in split mouth RCTs
	Together	Separately (subgroups)	
1. Annibali [18]	Yes	Yes	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented
2. Atieh [19]	Yes	No	Not clear
3. Brignardello Petersen [20]	Yes	Yes	Within patient correlation assumed equal to 0
4. Cairo [21]	Yes	No	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented
5. Carrasco Labra [22]	Yes	Yes	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented. Within patient correlation assumed equal to 0.75
6. Chambronne [23]	Yes	Yes	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented
7. Del Fabbro [24]	Yes	No	Not clear
8. Esposito [25]	Yes	No	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented
9. Esposito [26]	Yes	Yes	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented. Within patient correlation assumed equal to 0.25 (median ICC in similar review, Needleman [33])
10. Esposito [27]	Yes	No	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented
11. Fleming [28]	Yes	No	Calculated using Borenstein [16]
12. Imai [29]	Yes	No	Not clear
13. Lodi [30]	Yes	No	Not clear
14. Mickenautsch [31]	Yes	No	Not clear
15. Muller Bolla [32]	Yes	No	Not clear
16. Needleman [33]	Yes	Yes	Imputed using Follmann [13], with the appropriate data not presented. Within patient correlation assumed equal to 0.25
17. Sgolastra [35]	Yes	No	Not clear
18. Yong [36]	Yes	No	Not clear

combined  $\Delta$ SMD of 0.08 (95% CI -0.14–0.30,  $p = 0.46$ ,  $I^2 = 56\%$ , 95% CI 21%–82%, and  $\tau^2 = 0.12$  across meta-analyses) (Figure 3). The associated 95% prediction interval for the  $\Delta$ SMD was -0.63 to 0.79. Finally, when using random-effects models for within-meta-analysis calculations of summary effect sizes in split-mouth and parallel-arm RCTs, it yielded a combined  $\Delta$ SMD of 0.05 (95% CI -0.21–0.30,  $p = 0.73$ ).

In all, 6 of 8 meta-analyses showing differences between split-mouth and parallel-arm RCTs beyond chance did not meta-analyze split-mouth and parallel-arm RCTs separately in subgroup analyses.

## Discussion

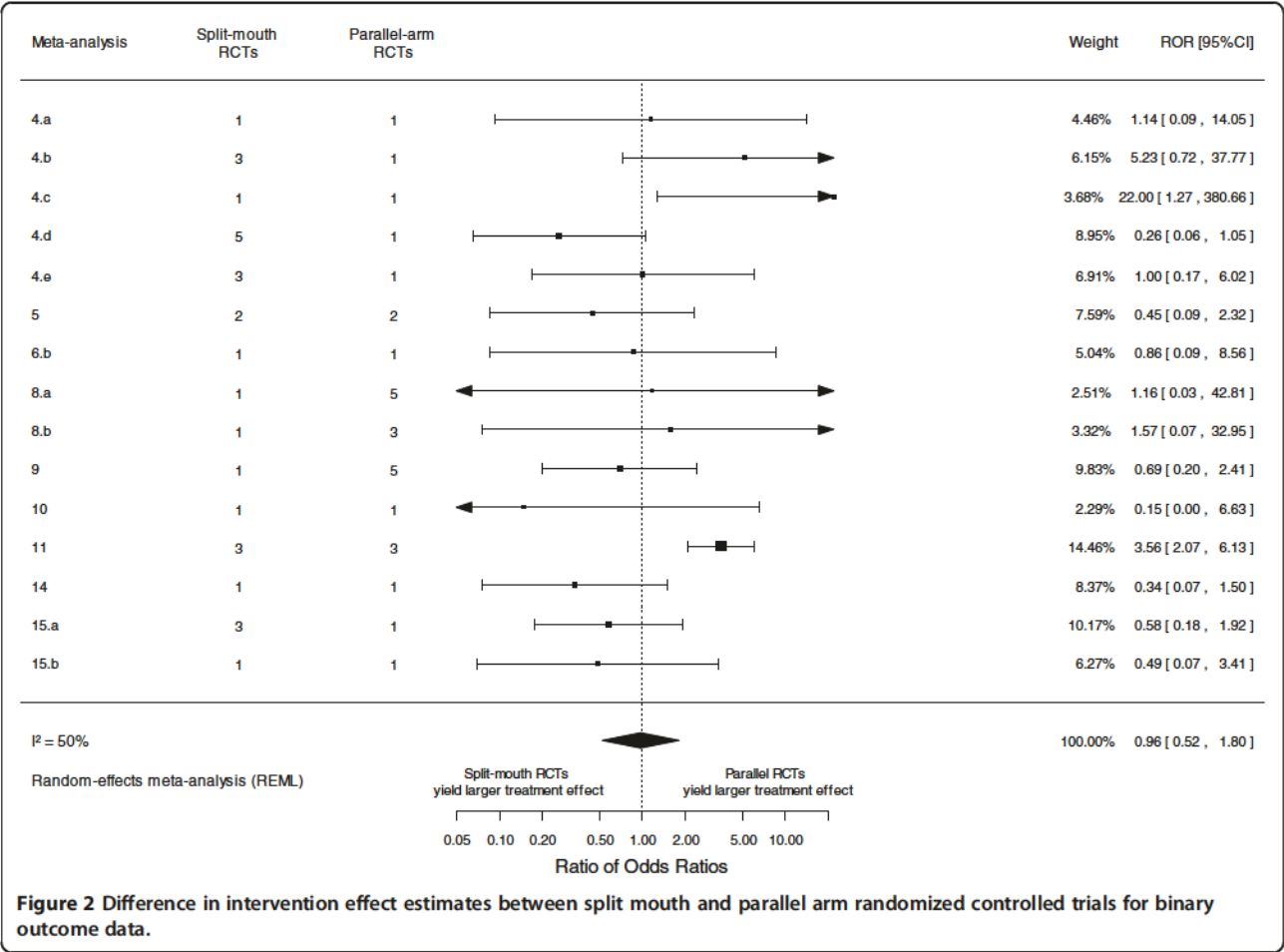
In our meta-epidemiological study, we found that split-mouth trials contributed half of the evidence in meta-analyses. Contrary to the recommendations by Lesaffre et al. and the Cochrane Oral Health group, most systematic reviews did not meta-analyze split-mouth and parallel-arm trials separately in subgroup analyses [37]. Moreover, most reviews did not report explicitly how split-mouth RCTs were handled in meta-analyses, while others approximated a paired analysis by imputing within-patient correlations. Finally, our meta-epidemiological study did not provide sufficient evidence for a systematic

difference in intervention effect estimates between split-mouth and parallel-arm RCTs, both for continuous and binary outcome data.

The main difference between split-mouth and parallel-arm trials with regard to mechanisms of bias is that, in split-mouth trials, interventions may have effects on parts of the dentition other than those to which they were assigned; these carry-over effects put split-mouth trials at risk of bias. However, no method exists to assess or test the extent of carry-across effects in a split-mouth trial. As a consequence, the possibility of carry-over effects should be considered before deciding on whether a split-mouth design should be used. As far as we can judge a posteriori, the effects of interventions assessed in the reviews selected for our meta-epidemiological study were always localized.

Previous meta-epidemiological studies showed that individual study processes (eg, inadequate allocation concealment, non-blinding [38]) or nonprocess-related factors (eg, whether a study was conducted at a single center [39]) may put a randomized trial at risk of bias [40]. Very few meta-epidemiological studies have assessed if study designs itself could be associated with treatment effect estimates. Lathyrus et al. focused on the cross-over design, which is relevant to oral health research

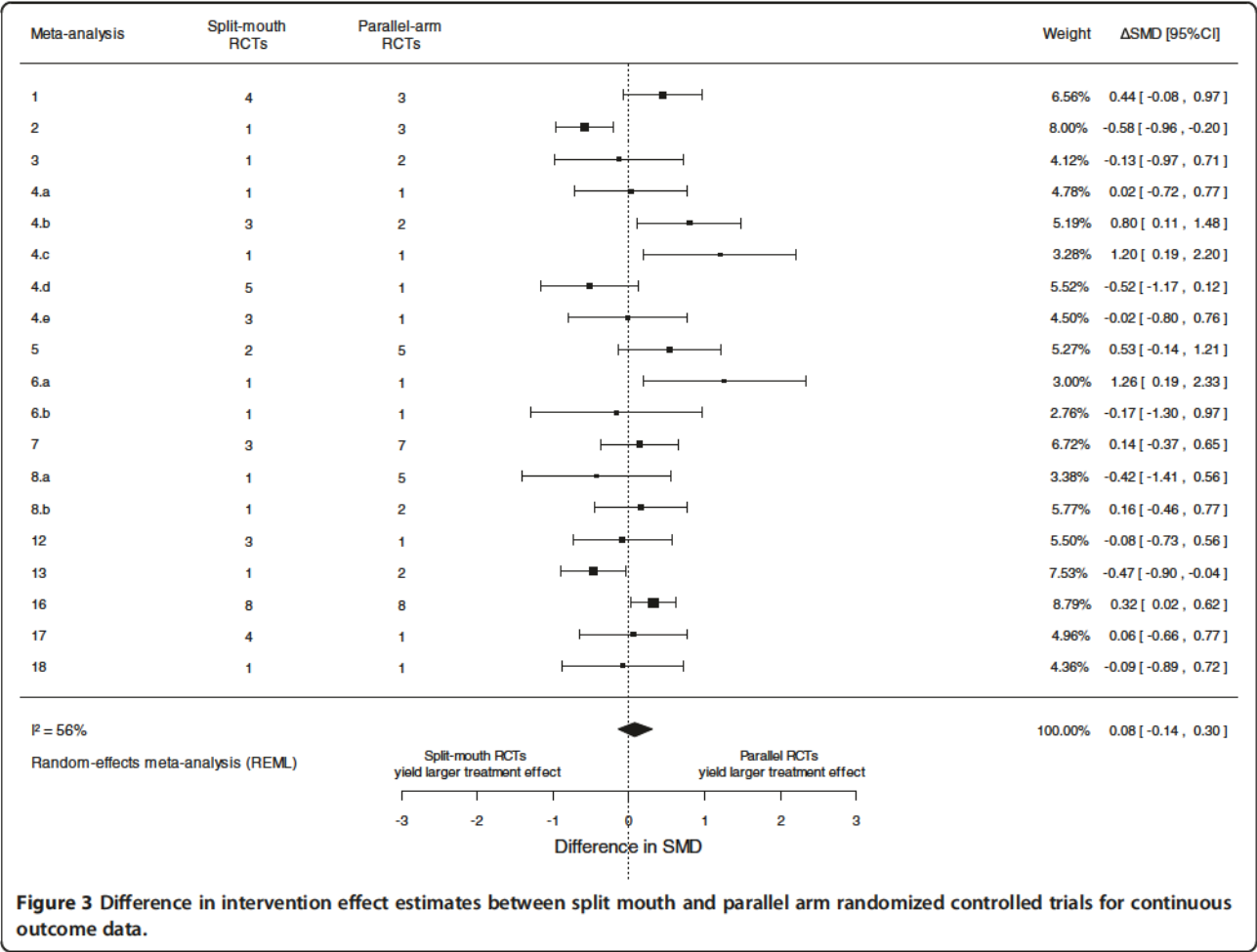




and biomedical research in general; the results of cross-over trials tended to agree with those of parallel-arm trials [41]. Here, we focused on the split-mouth design, which is popular in oral health research. This type of design is in fact also relevant to other fields of biomedical research in general, in which split- body studies allocate the interventions to separate parts of the body of each participant. However, these trials are infrequent (about 2-3% of randomized trials indexed in Pubmed) [42,43] and we could find only one meta-analysis including at least one split-body trial and at least one parallel-arm trial [44].

Our findings are based on recently published systematic reviews covering a fair range of conditions and interventions in oral healthcare. Consequently, our results are more generalizable than could be obtained with focus on a particular topic. Our study has several limitations. We selected a relatively small number of systematic reviews for our meta-epidemiological study. It is difficult to identify reviews with both parallel-arm and split-mouth trials with usual strategies and we acknowledge that unidentified reviews may exist. However, we systematically searched for both Cochrane and non-

Cochrane reviews, including a search of full-text articles indexed in the Cochrane library and in the Scirus database. Unfortunately, the latter service is no longer running. We acknowledge that searching additional regional databases (e.g., LILACS, PASCAL) and full-text databases (e.g., HighWire Press, Google Scholar) may be very useful to identify potentially eligible systematic reviews. Eligible reviews may be missing because of reporting bias (including location bias and language bias). However, reporting bias is usually driven by the magnitude/direction and statistical significance of treatment effects. We see no reason for reviews to be missing because of the difference in treatment effect estimates between split-mouth and parallel-arm RCTs. As a consequence, the impact of missing reviews is unpredictable and probably limited on our meta-epidemiological study. On top of the relatively small number of selected reviews, the number of split-mouth and parallel-arm RCTs in each meta-analysis was small. Meta-analyses typically include a limited number of trials: the median number of trials in a large sample of Cochrane meta- analyses was 3 [45]. The consequence is uncertainty in the difference between the 2



study designs. Because of these limitations, and as it is to our knowledge the first meta- epidemiological investigation on the subject, we acknowledge that these results should be replicated, by including additional comparisons between the two designs as they become available. A second caveat is that we did not assess risk of bias within each RCT and we cannot assess meta-confounding. The split-mouth and parallel-arm trials in the selected reviews may differ in their methodological quality. However, it would be difficult to assess the risk of bias in selected split-mouth trials because assessing internal validity requires adequate reporting and split-mouth trials frequently exhibit poor or inadequate reporting [37]. Moreover, meta-confounding because of systematic differences in risk of bias between split- mouth and parallel-arm trials would be an alternative explanation for an association between trial design and treatment effect estimates but we did not find evidence of such an association.

Our results support the use of all available evidence in systematic reviews, including that from split-mouth and

parallel-arm RCTs, and authors should consider results from both trial designs in syntheses of oral health primary research. The incorporation of split-mouth RCTs should follow adequate methods [9,12]; moreover, for each split-mouth RCT, the difference between groups rather than estimates per group must be used and the standard error of the intervention effect estimate should take the matched nature of data into account [13].

Because trials in this field are frequently small, one should not be confident that the true intervention effect lies closer to the effect estimates from parallel-arm or split-mouth trials. Even when combining split-mouth and parallel-arm RCTs in the same meta-analysis, consideration should be given to potential differences between the different types of trials in subgroup analyses, until there is more evidence that the two designs do not systematically differ. Meta- analysts should also consider issues of external validity because split-mouth trials include patients with symmetrical caries or lesions who could differ from other patients in terms of possibly poorer brushing and dietary behavior.

# Conclusions

Our meta-epidemiological study did not provide sufficient evidence for a difference in intervention effect estimates derived from split-mouth and parallel-arm RCTs. Systematic review authors should consider including split-mouth RCTs in their meta-analyses with suitable and appropriate analysis.

# Additional files

**Additional file 1: Electronic search strategy.**

**Additional file 2: Comparisons of the summary ORs and SMDs between split mouth and parallel arm RCTs in each meta analysis.**

# Abbreviations

RCT: Randomized controlled trial OR, Odds ratio; SMD: Standardized mean difference ROR, Ratio of odds ratios; ΔSMD: Difference in standardized mean differences CI, Confidence interval.

# Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

# Authors' contributions

VSF provided substantial contributions to conception and design of the study, data extraction, analysis and interpretation of data, drafted the article and revised it critically for important intellectual content. HFC provided substantial contributions to acquisition of data and interpretation of data, revised the article critically for important intellectual content. FC provided substantial contributions to interpretation of data and revised the article critically for important intellectual content. PD provided substantial contributions to conception and design of the study, interpretation of data and revised the article critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

# Acknowledgments

We thank Laura Smales (BioMedEditing, Toronto, Canada) for editing the manuscript. We would like to thank the reviewers, Nikolaos Pandis, Spyridon Papageorgiou and Lesley Wood, for their helpful comments that improved this manuscript.

# Author details

<sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France. <sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d'Odontologie, Paris, France. <sup>3</sup>Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Faculté de Chirurgie Dentaire, Unité de Recherches Biomatiériaux Innovants et Interface EA4462, Montrouge, France. <sup>4</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Charles Foix, Service d'Odontologie, Ivry sur Seine, France. <sup>5</sup>Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France. <sup>6</sup>Département d'Informatique Hospitalière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. <sup>7</sup>Unité de Recherches Biomatiériaux Innovants et Interface EA4462, 1 rue Maurice Arnoux, Montrouge 92120, France.

Received: 24 January 2014 Accepted: 30 April 2014

Published: 11 May 2014

# References

- Antczak Bouckoms AA, Tulloch JF, Berkey CS: **Split mouth and cross over designs in dental research.** *J Clin Periodontol* 1990, **17**(7 Pt 1):446-453.
- Pandis N, Walsh T, Polychronopoulou A, Katsaros C, Eliades T: **Split mouth designs in orthodontics: an overview with applications to orthodontic clinical trials.** *Eur J Orthod* 2013, **35**(6):783-789.
- Ramfjord SP, Nissle RR, Shick RA, Cooper H Jr: **Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets.** *J Periodontol* 1968, **39**(3):167-175.

- Hujoel PP, DeRouen TA: **Validity issues in split mouth trials.** *J Clin Periodontol* 1992, **19**(9 Pt 1):625-627.
- Hujoel PP, Loesche WJ: **Efficiency of split mouth designs.** *J Clin Periodontol* 1990, **17**(10):722-728.
- Donner A, Eliasziw M: **Application of matched pair procedures to site specific data in periodontal research.** *J Clin Periodontol* 1991, **18**(10):755-759.
- Hujoel PP: **Design and analysis issues in split mouth clinical trials.** *Community Dent Oral Epidemiol* 1998, **26**(2):85-86.
- Vaeth M, Poulsen S: **Comments on a commentary: statistical evaluation of split mouth caries trials.** *Community Dent Oral Epidemiol* 1998, **26**(2):80-83. discussion 84.
- Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H: **The design and analysis of split mouth studies: what statisticians and clinicians should know.** *Stat Med* 2009, **28**(28):3470-3482.
- Lee E, Dobbins M, Decorby K, McRae L, Tirilis D, Husson H: **An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta analyses.** *BMC Med Res Methodol* 2012, **12**:51.
- Savović J, Harris RJ, Wood L, Beynon R, Altman D, Als Nielsen B, Balk EM, Deeks J, Gluud LL, Gluud C, John PA, Ioannidis JPA, Jüni P, Moher D, Pildal J, Kenneth F, Schulz KF, Sterne JAC: **Development of a combined database for meta epidemiological research.** *Res Synth Method* 2010, **1**(3-4):212-225.
- Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A: **Meta analyses involving cross over trials: methodological issues.** *Int J Epidemiol* 2002, **31**(1):140-149.
- Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J: **Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response.** *J Clin Epidemiol* 1992, **45**(7):769-773.
- Becker M, Balagtas C: **Marginal modelling of binary cross over data.** *Biometrics* 1993, **49**(4):997-1009.
- Stedman MR, Curtin F, Elbourne DR, Kesselheim AS, Brookhart MA: **Meta analyses involving cross over trials: methodological issues.** *Int J Epidemiol* 2011, **40**(6):1732-1734.
- Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J: **Effect sizes for continuous data.** In *The Handbook of Research Synthesis and Meta Analysis*. Edited by Cooper H, Hedges L, Valentine J. New York: Russel Sage Foundation; 2009:221-235.
- Sterne JA, Juni P, Schulz KF, Altman DG, Bartlett C, Egger M: **Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta epidemiological' research.** *Stat Med* 2002, **21**(11):1513-1524.
- Anibaldi S, Bignozzi I, Cristalli MP, Graziani F, La Monaca G, Polimeni A: **Peri implant marginal bone level: a systematic review and meta analysis of studies comparing platform switching versus conventionally restored implants.** *J Clin Periodontol* 2012, **39**(11):1097-1113.
- Atieh MA: **Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta analysis.** *Lasers Med Sci* 2010, **25**(4):605-613.
- Brignardello Petersen R, Carrasco Labra A, Araya I, Yanine N, Beyene J, Shah P: **Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? a systematic review and meta analysis.** *J Oral Maxillofac Surg* 2012, **70**(8):1789-1801.
- Cairo F, Pagliaro U, Nieri M: **Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review.** *J Clin Periodontol* 2008, **35**(8):136-162.
- Carrasco Labra A, Brignardello Petersen R, Yanine N, Araya I, Guyatt G: **Secondary versus primary closure techniques for the prevention of postoperative complications following removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials.** *J Oral Maxillofac Surg* 2012, **70**(8):e441-457.
- Chambrone L, Sukekava F, Araujo MG, Pustiglioni FE, Chambrone LA, Lima LA: **Root coverage procedures for the treatment of localised recession type defects.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **2**, CD007161.
- Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, Weinstein R: **Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? a systematic review and meta analysis.** *J Periodontol* 2011, **82**(8):1100-1111.
- Espósito M, Grusovin MG, Achille H, Coulthard P, Worthington HV: **Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **1**, CD003878.
- Espósito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV: **Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue**



- regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (4):CD003875.
27. Esposito M, Maghaireh H, Grusovin MG, Ziounas I, Worthington HV: Interventions for replacing missing teeth: management of soft tissues for dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2, CD006697.
  28. Fleming PS, Johal A, Pandis N: Self etch primers and conventional acid etch technique for orthodontic bonding: a systematic review and meta analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012, **142**(1):83-94.
  29. Imai P, Yu X, MacDonald D: Comparison of interdental brush to dental floss for reduction of clinical parameters of periodontal disease: a systematic review. *Can J Dental Hygiene* 2012, **46**(1):63-78.
  30. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S: Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11:CD003811.
  31. Mickenautsch S, Yengopal V: Absence of carious lesions at margins of glass ionomer cement and amalgam restorations: an update of systematic review evidence. *BMC Res Notes* 2011, **4**:58.
  32. Muller Bolla M, Lupi Pegurier L, Tardieu C, Velly AM, Antomarchi C: Retention of resin based pit and fissure sealants: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006, **34**(5):321-336.
  33. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys Leeper E, Tucker RJ: Guided tissue regeneration for periodontal infra bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (2):CD001724.
  34. Ricketts DN, Kidd EA, Innes N, Clarkson J: Complete or ultraconservative removal of decayed tissue in unfilled teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (3):CD003808.
  35. Sgolastra F, Severino M, Gatto R, Monaco A: Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta analysis. *Lasers Med Sci* 2013, **28**(5):1393-1402.
  36. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A: Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12, CD005367.
  37. Lesaffre E, Garcia Zattera MJ, Redmond C, Huber H, Needleman I: Reported methodological quality of split mouth studies. *J Clin Periodontol* 2007, **34**(9):756-761.
  38. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, Als Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JP, Schultz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JAC: Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012, **157**(6):429-438.
  39. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P: Single center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2011, **155**(1):39-51.
  40. Goodman S, Dickersin K: Metabias: a challenge for comparative effectiveness research. *Ann Intern Med* 2011, **155**(1):61-62.
  41. Lathyrus DN, Trikalinos TA, Ioannidis JP: Evidence from crossover trials: empirical evaluation and comparison against parallel arm trials. *Int J Epidemiol* 2007, **36**(2):422-430.
  42. Chan AW, Altman DG: Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005, **365**(9465):1159-1162.
  43. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG: The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010, **340**:c723.
  44. Greene D, Koch RJ, Goode RL: Efficacy of octyl 2 cyanoacrylate tissue glue in blepharoplasty: a prospective controlled study of wound healing characteristics. *Arch Facial Plast Surg* 1999, **1**(4):292-296.
  45. Davey J, Turner RM, Clarke MJ, Higgins JP: Characteristics of meta analyses and their component studies in the cochrane database of systematic reviews: a cross sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol* 2011, **11**:160.

doi:10.1186/1471-2288-14-64

**Cite this article as:** Smail Faugeron et al.: Comparison of intervention effects in split mouth and parallel arm randomized controlled trials: a meta epidemiological study. *BMC Medical Research Methodology* 2014 **14**:64.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



# Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study

Supplementary appendix A1. Electronic search strategy

Date of search: February 11<sup>th</sup>, 2013

MEDLINE via Pubmed

"split mouth" AND (("systematic review" OR meta-analysis OR meta-analyses) OR ("Cochrane database of systematic reviews (Online)"[Jour]) OR (systematic[sb]) OR ("split mouth" AND (MEDLINE OR "systematic review" OR meta-analysis[Publication Type] OR intervention\*[ti])))

EMBASE

('split mouth' AND ('medline'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta-analysis'/exp OR intervention\*:ti) AND [embase]/lim) OR ('split mouth' AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim) OR ('split mouth' AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analyses') AND [embase]/lim)

ARCHIE Cochrane

Text contains split-mouth - Document type Review Document - Review stage Full review - Review status Active - Review Type Intervention review

Cochrane Database of Systematic Reviews

Search all text "split mouth"

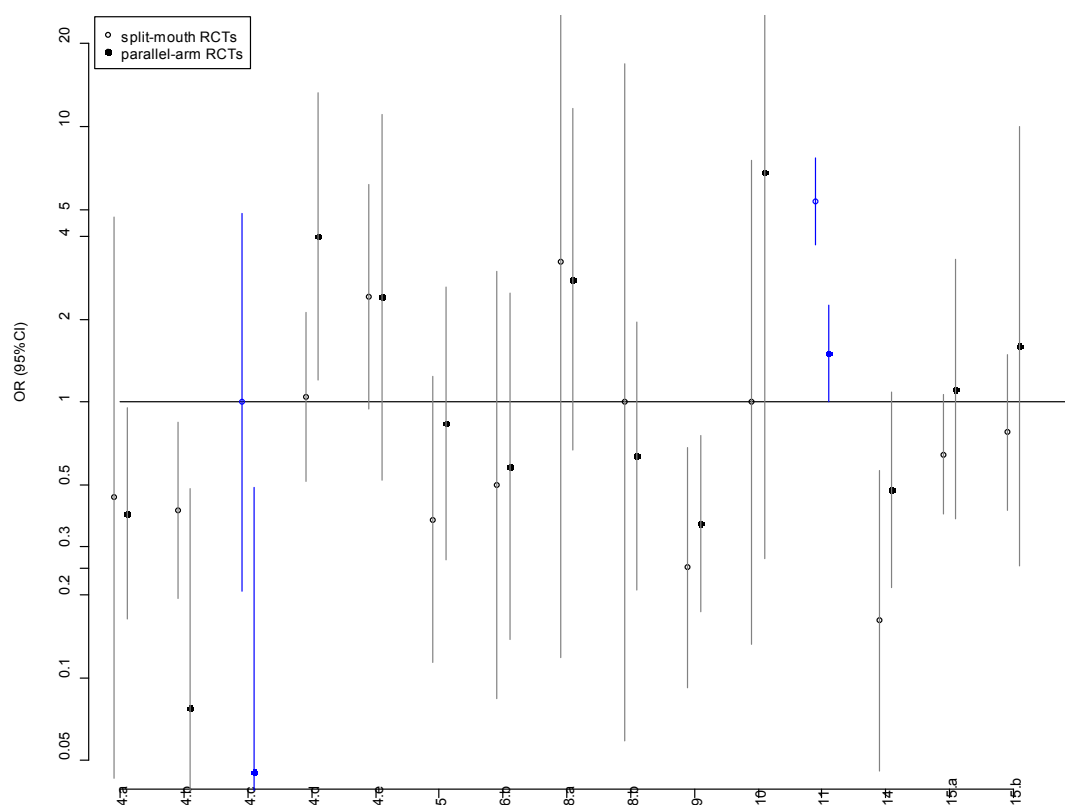
SCIRUS

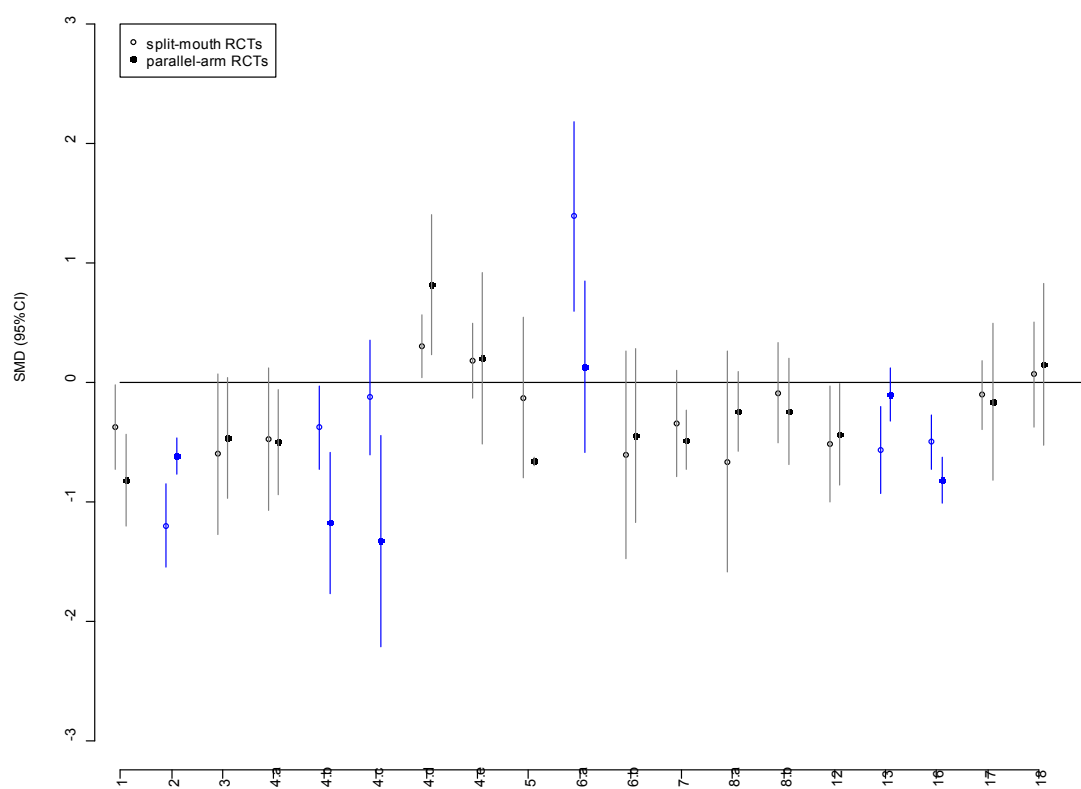
(title:"systematic review" OR title:"meta-analysis") ("split-mouth")

## Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study

Supplementary appendix A2. Comparisons of the summary ORs and SMDs between split-mouth and parallel-arm RCTs in each meta-analysis.

Summary effect sizes were estimated with fixed-effects meta-analysis. Data in blue indicate meta-analyses for which the difference between summary ORs/SMDs in split-mouth RCTs and in parallel-arm RCTs was beyond what would be expected by chance alone. OR<1 or SMD<0 favors experimental treatment and OR >1 or SMD>0 favors the control treatment.





## 4 Enregistrement des essais cliniques publiés dans les revues de médecine bucco-dentaire

### 4.1 Contexte

La principale menace à la validité d'une revue systématique est le biais de publication. L'enregistrement prospectif des essais randomisés dans des registres publics est la meilleure solution pour limiter ces biais de présentation sélective. L'enregistrement prospectif des essais ne garantit pas la publication des résultats mais permet d'évaluer, au moment de la revue systématique, si certains essais éligibles et terminés ne sont pas publiés ou s'il existe des écarts par rapport au protocole, notamment si certains critères mesurés ne sont pas rapportés.

La mesure dans laquelle les essais cliniques publiés dans les revues de santé bucco-dentaire sont bien enregistrés est inconnue. De plus, la probabilité qu'un essai ait été enregistré pourrait varier selon la revue de santé bucco-dentaire puisque toutes ces revues n'ont pas adopté les politiques éditoriales pour l'enregistrement des essais (Giannobile 2012; Pihlstrom 2012). De plus, les essais *split-mouth* sont populaires dans la recherche en santé bucco-dentaire mais pourraient être moins enregistrés que les essais en bras parallèles, l'une des raisons étant que la politique d'enregistrement des essais de la plateforme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne mentionne pas explicitement les essais *split-mouth* (ICMJE 2014; World Health Organization 2014).

### 4.2 Objectifs

Les objectifs de ce second travail ont été d'évaluer la politique éditoriale relative à l'enregistrement des essais des revues de médecine bucco-dentaire, et de comparer les proportions d'essais enregistrés entre essais *split-mouth* et essais en bras parallèles.

### 4.3 Méthodes

#### 4.3.1 Classification des revues selon leur politique éditoriale

Deux auteurs ont sélectionné indépendamment et en double toutes les revues de la catégorie "*dentistry, oral surgery and medicine*" du *Journal of Citation Reports* 2012 publiant des essais randomisés.

Pour chaque revue, en Décembre 2013, deux auteurs ont examiné indépendamment et en double la section du site électronique en ligne de chaque revue relative aux instructions pour les auteurs. Les désaccords ont été résolus par discussion.

Nous avons classé chaque revue entre trois catégories: celles dont l'enregistrement des essais était exigé ou recommandé, celles dont l'enregistrement des essais était mentionné indirectement, et celles qui ne faisaient pas référence à l'enregistrement. La sélection et la classification des revues ont été réalisées indépendamment et en double par deux auteurs.

### **4.3.2 Evaluation de l'enregistrement des essais randomisés**

#### **4.3.2.1 Sélection des essais**

Nous avons tout d'abord sélectionné les 5 revues avec les facteurs d'impact les plus élevés de chaque catégorie. Deux auteurs ont identifié indépendamment et en double tous les essais randomisés publiés en 2013 d'après la table des matières de chaque revue sélectionnée. Les désaccords ont été résolus par discussion. Nous avons considéré un essai clinique comme randomisé lorsque les auteurs de l'essai mentionnaient une allocation par tirage au sort dans le titre ou le résumé ; lorsque nous avions un doute sur le caractère randomisé d'un essai, deux auteurs évaluaient le texte complet.

#### **4.3.2.2 Caractéristiques des essais**

Pour chaque essai, deux auteurs ont relevé indépendamment et en double les caractéristiques qui suivent. Nous avons noté la mention d'un accord d'un comité d'éthique donné pour le protocole de l'essai en question, le plan expérimental utilisé (bras parallèles, *split-mouth*, *cluster*, *cross-over*). Nous avons classé un essai comme ayant un plan expérimental *split-mouth* si les auteurs décrivaient clairement le terme « *split-mouth* » dans le titre ou dans le résumé ; si le plan expérimental n'était pas clair, nous avons systématiquement recherché dans la partie « Méthodes » du texte complet de l'article si les auteurs décrivaient un plan expérimental *split-mouth*, c'est-à-dire une allocation aléatoire des interventions à différentes parties de la cavité buccale (Ramfjord, Nissle et al. 1968; Antczak-Bouckoms, Tulloch et al. 1990; Pandis, Walsh et al. 2013).

Deux auteurs ont ensuite évalué indépendamment et en double le risque de biais de sélection en utilisant l'outil de la *Cochrane* pour l'évaluation du risque de biais (en

anglais, *Cochrane Risk of Bias (RoB) tool*), concernant la génération de la séquence de randomisation et la méthode d'allocation des traitements. Un risque de biais de sélection global a été ensuite attribué à chaque essai : il était considéré comme faible si le risque de biais était faible pour les deux domaines, élevé si le risque était élevé pour au moins un domaine, incertain sinon (Higgins and Altman 2008; Higgins, Altman et al. 2011).

Enfin, deux auteurs ont évalué indépendamment et en double si chaque essai était enregistré sur un registre: nous avons recherché le numéro d'identification dans l'article publié. Si ce n'était pas le cas, nous avons cherché sur la plateforme d'enregistrement de l'OMS en utilisant des mots-clefs basés sur le titre, le nom des auteurs, ou sur les caractéristiques des participants et des interventions (Grobler, Siegfried et al. 2008). Pour les essais enregistrés, nous avons recherché la date d'enregistrement afin de déterminer si ce dernier était prospectif ou rétrospectif. Toutes ces étapes ont été réalisées indépendamment et en double par deux auteurs. Enfin, nous avons comparé les proportions d'essais enregistrés entre essais *split-mouth* et en bras parallèles.

#### 4.3.2.3 Analyse statistique

Nous avons évalué si l'enregistrement des essais était associé à la politique éditoriale des revues et au plan expérimental des essais. Nous avons utilisé des tests du  $\chi^2$  pour tester la significativité des différences entre les groupes. Puis, nous avons effectué des comparaisons deux à deux avec une correction pour la multiplicité des tests (Agresti, Bini et al. 2008).

### 4.4 *Résultats*

#### 4.4.1 **Classification des revues selon leur politique éditoriale**

Sur les 83 revues de la catégorie, nous en avons sélectionné 78, 4 ne publiant pas d'essais et 1 ne publiant que des essais en Allemand. Les facteurs d'impact variaient de 0.167 à 3.826.

Au total, 32 (41%) exigeaient ou recommandaient l'enregistrement des essais, 19 (24%) y faisaient référence indirectement, et 27 (35%) n'en faisaient aucune mention.

#### 4.4.2 **Evaluation de l'enregistrement des essais randomisés**

Sur 3151 articles publiés en 2013 dans les 15 revues sélectionnées, nous avons identifié 317 essais randomisés.

Un comité d'éthique a approuvé le protocole de l'essai dans 85% des rapports publiés. Au total, 68% des rapports décrivaient des essais en bras parallèles et 21% des essais *split-mouth*. Le risque de biais de sélection était considéré comme faible pour seulement 19% des essais. Pour 80% des essais, le risque de biais était incertain, et pour 1% des essais, le risque de biais était élevé.

#### 4.4.2.1 Enregistrement des essais

Seulement 73 essais (23%) ont été enregistrés. Parmi ces 73 essais enregistrés, 50 avaient un numéro d'identification dans l'article et 23 ont été identifiés après recherche sur la plateforme de l'OMS. Au moins un essai était enregistré dans toutes les revues sélectionnées, à l'exception d'une seule. Seulement une revue avait tous les essais qu'elle publiait d'enregistrés. La plupart des essais enregistrés l'étaient sur *ClinicalTrials.gov* (71%) ou sur l'*International Standard Randomised Controlled Trial Number* (14%). Sur les 73 essais enregistrés, seulement 9 % l'étaient de manière prospective et 91% l'étaient de manière rétrospective.

#### 4.4.2.2 Différences dans l'enregistrement des essais selon la politique éditoriale

Sur les 150 essais publiés dans les revues exigeant ou recommandant l'enregistrement des essais, 29% étaient enregistrés. Sur les 82 essais publiés dans les revues faisant référence indirectement à l'enregistrement, 15% étaient enregistrés. Sur les 85 essais publiés dans les revues ne mentionnant aucun enregistrement, 21% étaient enregistrés. Nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative dans la proportion d'essais enregistrés selon la politique éditoriale ( $p=0,05$ ).

#### 4.4.2.3 Différences dans l'enregistrement des essais selon le plan expérimental

Sur les 217 essais en bras parallèles, 23% étaient enregistrés. Sur les 65 essais *split-mouth*, 17% étaient enregistrés. Sur les 37 essais en *cross-over*, 22% étaient enregistrés. Les 7 essais en *cluster* étaient tous enregistrés.

A l'exception du plan expérimental en *cluster*, nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative dans la proportion d'essais enregistrés entre les différents plans expérimentaux, en particulier entre les essais en bras parallèles et *split-mouth* ( $p=1,00$ ).



#### 4.5 Discussion – conclusion

Ces résultats nous ont permis de faire le constat alarmant que moins d'un essai sur quatre publié en médecine bucco-dentaire a été enregistré dans un registre public, majoritairement de manière rétrospective, et que par conséquent le risque de biais de présentation des résultats reste majeur encore en 2013. Ceci est probablement mieux que l'absence totale d'enregistrement, mais les auteurs devraient expliquer dans le rapport publié pourquoi ils n'ont pas enregistré de manière prospective leur essai. La recherche en santé bucco-dentaire semble accuser un retard par rapport à d'autres domaines biomédicaux dans l'enregistrement des essais. En effet, dans six études précédentes, la proportion moyenne d'essais enregistrés était de 46%, dans le domaine de médecine générale ou de spécialités, contre 23 % dans le domaine de médecine bucco-dentaire (Wager and Williams 2013).

De plus, les résultats de notre étude méta-épidémiologique précédente sont en faveur de l'utilisation de toutes les preuves disponibles, y compris les essais *split-mouth*, pour les revues systématiques en santé bucco-dentaire (Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014). L'enregistrement de tous types d'essais est donc indispensable. Or dans notre échantillon, seulement 17% des essais *split-mouth* ont été enregistrés, et le numéro d'enregistrement des essais n'était pas rapporté dans la plupart des publications. Des améliorations sont nécessaires en ce qui concerne non seulement les politiques éditoriales, mais aussi l'information aux chercheurs.

Nos résultats suggèrent que le risque de biais de présentation des résultats est potentiellement important dans le domaine bucco-dentaire. Le fait de ne pas disposer de toutes les preuves disponibles a bien évidemment des conséquences négatives sur la validité des synthèses en évaluation thérapeutique et au-delà du problème méthodologique soulève des questions éthiques. En effet, il n'est pas éthique de conduire un essai clinique sans en rapporter les résultats. L'ensemble des acteurs du système de recherche biomédicale (investigateurs, mais plus largement les éditeurs de revues, et les pairs) sont responsables de rendre publics les résultats des essais, en premier lieu vis-à-vis des patients, c'est-à-dire les patients qui ont participé à la recherche et les patients de manière générale. La Déclaration d'Helsinki souligne bien que les auteurs et les éditeurs ont l'obligation de publier les études cliniques de qualité, quels que soient leurs résultats.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, nous avons sélectionné un échantillon de 15 revues au facteur d'impact le plus élevé, le taux d'enregistrement des essais pouvant être différent dans les revues à facteur d'impact plus faible, d'autant plus qu'elles pourraient être susceptibles de publier davantage d'essais. De plus, nous avons évalué les essais publiés uniquement en 2013, et il serait intéressant d'évaluer l'évolution au cours du temps du niveau d'approbation et du respect des revues en médecine bucco-dentaire. Enfin, nous avons consulté les instructions aux auteurs des sites en lignes des revues en Décembre 2013, et elles peuvent différer de celles qui étaient présentes au moment de la soumission des articles de notre échantillon.

#### *4.6 Implications*

Ceci nous amène à proposer des approches complémentaires afin d'améliorer l'enregistrement prospectif des essais.

Premièrement, informer les investigateurs et les auteurs de revues systématiques de l'importance de l'enregistrement d'un essai sur un registre public ; les premiers pour une question de transparence, les seconds pour d'une part la comparaison du rapport publié au protocole, et d'autre part la recherche d'essais qui ne seraient pas publiés. Deuxièmement, faire de l'enregistrement prospectif un prérequis essentiel à la soumission d'un essai pour toutes les revues de médecine bucco-dentaire. En outre, le numéro d'enregistrement de l'essai devrait être exigé dans tous les rapports publiés des essais pour faciliter le recoupement des résultats publiés avec ceux enregistrés dans les registres publics ; les évaluateurs et les auteurs de revues systématiques seraient alors en mesure de vérifier que l'essai a été réalisé et décrit comme prévu et d'évaluer le risque de biais de présentation sélective des résultats.

Troisièmement, rendre existant le plan expérimental *split-mouth* sur les plateformes d'enregistrement, qui n'est pas proposé sur *ClinicalTrials.gov* en particulier.

## DISCOVERY!

# Clinical Trial Registration in Oral Health Journals

V. Smail-Faugeron<sup>1,2,3\*</sup>, H. Fron-Chabouis<sup>3,4</sup>, and P. Durieux<sup>1,5,6</sup>

**Abstract:** Prospective registration of randomized controlled trials (RCTs) represents the best solution to reporting bias. The extent to which oral health journals have endorsed and complied with RCT registration is unknown. We identified journals publishing RCTs in dentistry, oral surgery, and medicine in the Journal Citation Reports. We classified journals into 3 groups: journals requiring or recommending trial registration, journals referring indirectly to registration, and journals providing no reference to registration. For the 5 journals with the highest 2012 impact factors in each group, we assessed whether RCTs with results published in 2013 had been registered. Of 78 journals examined, 32 (41%) required or recommended trial registration, 19 (24%) referred indirectly to registration, and 27 (35%) provided no reference to registration. We identified 317 RCTs with results published in the 15 selected journals in 2013. Overall, 73 (23%) were registered in a trial registry. Among those, 91% were registered retrospectively and 32% did not report trial registration in the published article. The proportion of trials registered was not significantly associated with editorial policies: 29% with results in journals that

required or recommended registration, 15% in those that referred indirectly to registration, and 21% in those providing no reference to registration ( $P = 0.05$ ). Less than one-quarter of RCTs with results published in a sample of oral health journals were registered with a public registry. Improvements are needed with respect to how journals inform and require their authors to register their trials.

**Key Words:** clinical trials as topic, editorial policies, publication bias, registries, randomized controlled trial, split-mouth trial.

## Background

Decisions about which treatment is best are driven by the results of randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews. The conclusions of a systematic review may be misleading, however, when the relevant body of evidence is biased. In fact, researchers and sponsors tend not to make public all results of clinical trials or specific outcomes or analyses on the basis of the direction, magnitude, and statistical significance of the results (Montori et al. 2008). Negative results are less likely to be reported, and, as a consequence, systematic reviews are

skewed toward the positive (Dwan et al. 2008).

Prospective registration of clinical trials represents the best solution to these reporting biases. Investigators are encouraged to register their trials in a public registry. In fact, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) has made registration a requirement for publication in their journals since September 2005. Registration does not guarantee that trial results will be ultimately published, but it is a key factor in reducing waste in research (Ioannidis et al. 2014).

To our best knowledge, no study has assessed to what extent trial registration is implemented in the field of oral health. The likelihood of trial registration may vary among dentistry journals because some journals have adopted editorial policies for several years to enforce trial registration, whereas others have not (Giannobile 2012; Pihlstrom 2012). Trial registration may also vary by study design. In particular, split-mouth trials are popular in oral health research but may be registered less frequently than parallel-arm trials. In fact, the World Health Organization's (WHO) and ICMJE's clinical trial registration policies, and their definition of *clinical trials* for the purposes of registration, do not explicitly cover split-mouth trials (ICMJE 2014; WHO 2014).

DOI: 10.1177/0022034514552492. <sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; <sup>2</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d'Odontologie, Paris, France; <sup>3</sup>Université Paris Descartes—Sorbonne Paris Cité, Faculté de Chirurgie Dentaire, Unité de Recherches Biomatérielles Innovantes et Interface EA4462, Montrouge, France; <sup>4</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Charles Foix, Service d'Odontologie, Ivry-sur-Seine, France; and <sup>5</sup>Université Paris Descartes—Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France <sup>6</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département d'Informatique Hospitalière, Paris, France; \*corresponding author, violaine.smail-faugeron@parisdescartes.fr

A supplemental appendix to this article is published electronically only at <http://jdr.sagepub.com/supplemental>.

Our objective was to assess the endorsement of trial registration in author instructions of oral health journals and to evaluate how many RCTs with results published in oral health journals had been registered in trial registries. A secondary objective was to compare the registration of split-mouth and parallel-arm RCTs.

## Methods

### Endorsement of Trial Registration

We identified all journals indexed in the subject category “dentistry, oral surgery and medicine” in the 2012 *Journal Citation Reports* (JCR; Institute for Scientific Information (ISI) Web of Knowledge, 2012). Two independent authors selected journals publishing RCTs. We excluded journals reporting fundamental research, research methods, reviews, or commissioned articles only. We also excluded journals publishing manuscripts not written in English.

For each journal, two authors independently and in duplicate examined the journal's website section on author instructions for submitting manuscripts in December 2013. Any disagreements were resolved by discussion. We categorized each journal into 3 prespecified groups: 1) journals requiring or recommending trial registration, 2) journals referring indirectly to trial registration without editorial advice, or 3) journals providing no reference to trial registration (Appendix, “Details” section).

### Registration of RCTs

#### Selection of RCTs

We selected the 5 journals with the highest impact factor (IF) from each of the 3 groups determined previously. We scanned the tables of contents of these journals to identify all RCTs with results published in 2013. We considered a clinical trial as randomized if the authors referred to treatment allocation as *randomized* or *randomly allocated* in the title, abstract, or full-text article. Trials recruiting patients before 2006 were excluded because the 2004 ICMJE statement had defined July 1, 2005, as a key date for prospective

trial registration. Two reviewers selected articles independently and in duplicate. Disagreements were resolved by discussion.

### Characteristics of RCTs

For each RCT, two authors independently and in duplicate assessed the following characteristics. We noted whether an institutional review board (IRB) or ethics committee had approved the RCT protocol. We assessed the study design (i.e., parallel-arm, cluster, crossover, or split-mouth). We classified a trial as having a split-mouth design if the authors clearly described “split mouth” in the title and abstract. If the design was not clear, we systematically screened the methods section to identify split-mouth RCTs as trials with experimental and control interventions randomly allocated to different areas in the oral cavity (e.g., teeth or quadrants) (Antczak-Bouckoms et al. 1990; Pandis et al. 2013; Ramfjord et al. 1968).

We assessed the risk of bias associated with sequence generation and allocation concealment using the Cochrane Collaboration Risk of Bias (RoB) tool (Higgins and Altman 2008; Higgins et al. 2011). Each RCT was assigned an overall RoB assessment: low risk (low for the 2 domains), high risk (high for at least 1 domain), or unclear risk (unclear for at least 1 domain).

Finally, we assessed whether each RCT had been registered in a trial registry. We searched for trial registration numbers in the published reports. If trial registration was not reported, we searched the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) by using relevant key words based on the title, authors' names or participants, experimental intervention, and comparator (Grobler et al. 2008). For registered trials, we assessed whether the registration was prospective or retrospective, that is, before or after the date of first enrollment (Appendix, “Details” section).

### Statistical Analysis

We assessed whether the proportions of registered trials were associated with editorial policies or with trial design.

First, we used chi-square tests to test the significance of the differences among all groups. Second, we calculated pairwise comparisons between pairs of proportions with correction for multiple testing, as well as the corresponding 95% confidence intervals (CIs) for the difference in proportions (Agresti et al. 2008). Analyses involved use of the R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). A 2-tailed  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Endorsement of Trial Registration

We identified 83 journals (Figure 1). We excluded 4 journals publishing no RCTs (Appendix Table 1) and 1 journal (*Implantologie*, IF 0.169) publishing manuscripts in German. We assessed 78 journals with 2012 IFs ranging from 0.167 to 3.826.

In all, 32 (41%) journals required or recommended trial registration, 19 (24%) referred indirectly to trial registration, and 27 (35%) provided no reference to trial registration. Journals with high IFs were more likely to require or recommend trial registration. For a detailed listing of journals in each group, see the Appendix (Tables 2, 3, and 4).

### Registration of RCTs

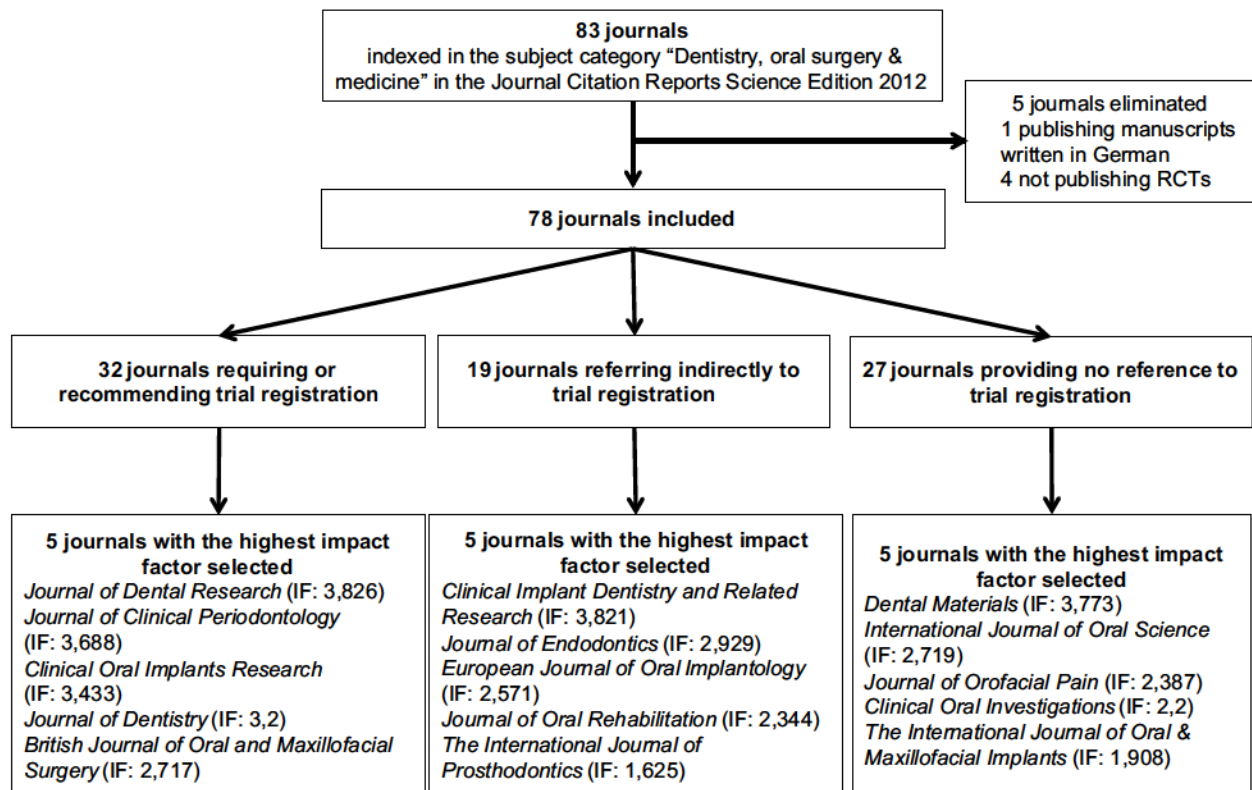
We identified 317 (10%) RCTs with results published in 2013 in the 5 journals with the highest IF from each group, among 3,151 articles searched (Figure 2). The characteristics of included studies are in the Table. Details are in the Appendix (Table 5). An IRB or ethics committee had approved the RCT protocol for 85% of published reports. In total, 68% of reports described parallel-arm studies and 21% split-mouth studies. The risk of selection bias was considered low for only 61 (19%) RCTs. For 253 reports (80%), the risk of bias was unclear.

### Registration of RCTs

We found 73 (23%) RCTs registered in a clinical trials registry: 50 specified the registration number in the corresponding published report, and we identified 23



**Figure 1.**  
Flow chart of included journals.



additional trials after searching the ICTRP. At least 1 RCT was registered in all selected journals except 1 (which had 13 RCTs). Only 1 journal (with 14 RCTs) had all RCTs registered. Most of the trial protocols were registered in ClinicalTrials.gov (52/73 [71%]) or the International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) Register (10/73 [14%]). Among the 73 registered trials, 13 (9%) were registered prospectively and 60 (91%) were registered retrospectively (among which 17 were registered within 6 months of the first enrollment).

#### Differences in Registration of RCTs by Editorial Policies

Of the 150 RCTs with results published in journals that required or recommended trial registration, 43 (29%) were registered; of the 82 RCTs in journals that referred indirectly to trial registration, 12 (15%) were registered; and, of the 85 RCTs in journals that did not provide

reference to trial registration, 18 (21%) were registered (Appendix Table 6). The proportion of trials registered was not significantly associated with the editorial policy ( $P = 0.05$  among the 3 groups). We found no significant difference between journals that required or recommended trial registration and those that referred indirectly to trial registration (difference 15%; 95% CI, 0 to 26%;  $P = 0.08$ ) or those that did not provide references to trial registration (difference, 8%; 95% CI, -6 to 21%;  $P = 0.54$ ), nor between journals that referred indirectly to trial registration and those that did not provide references to trial registration (difference, -6%; 95% CI, -21 to 8%;  $P = 0.54$ ).

#### Differences in Registration of RCTs by Study Design

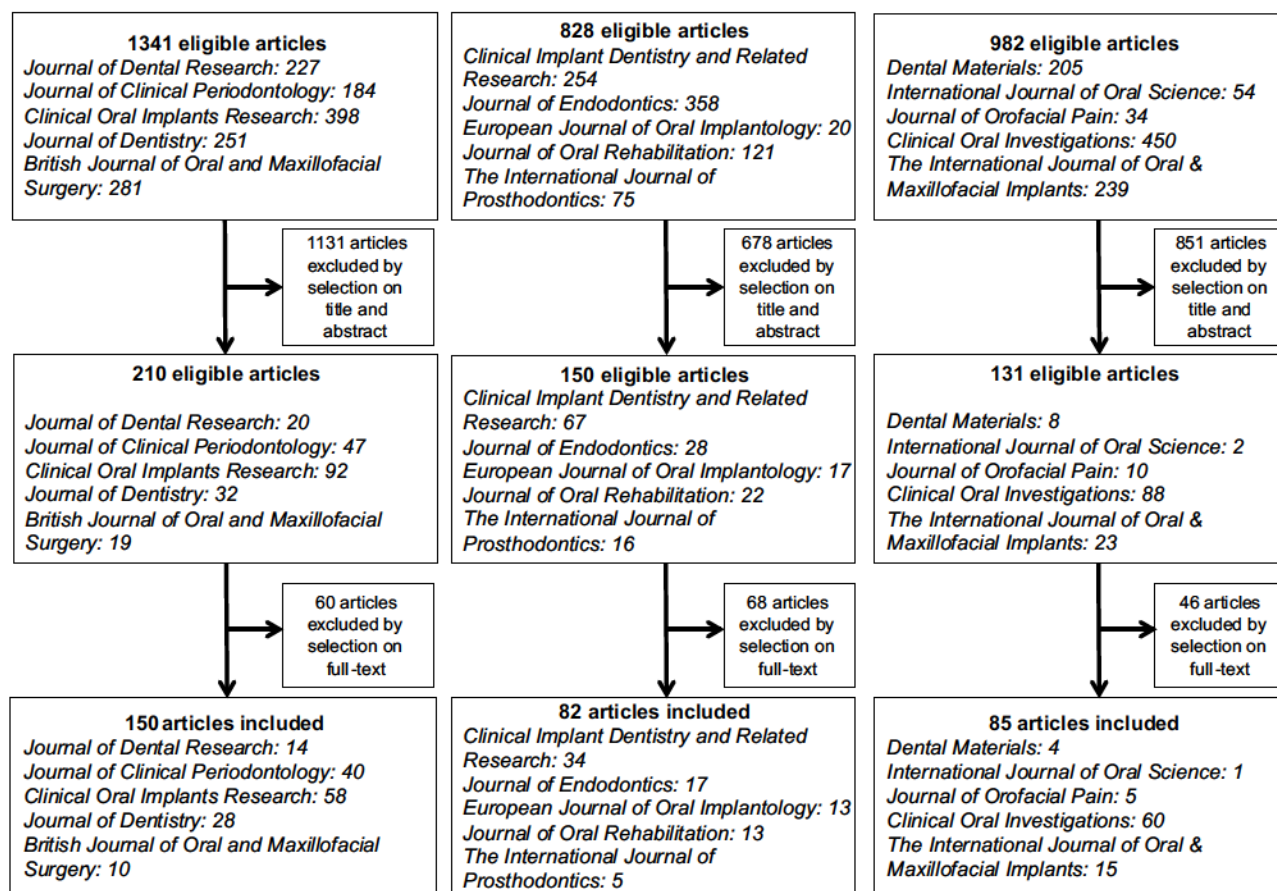
Of the 217 RCTs with a parallel-arm design, 49 (23%) were registered. Of the 65 RCTs with a split-mouth design, 11 (17%) were registered. Of the 37 RCTs with a crossover design, 8 (22%) were

registered. Of the 7 RCTs with a cluster design, all were registered (Appendix Table 7). The proportion of trials registered was significantly associated with trial design (chi-square  $P$  value < 0.001) because cluster RCTs were more frequently registered than other designs. There were no statistically significant differences, however, between other designs. In particular, the difference in proportion between parallel-arm and split-mouth RCTs was 6% (95% CI, -10 to 18%;  $P = 1.00$ ).

#### Discussion

Our study found that 41% of the selected oral health journals required or recommended trial registration in the author guidelines. Only 23% of RCTs were registered in a trial registry; among those, 91% were registered retrospectively and 32% did not report trial registration in the published article. There was no significant difference between journals that required or recommended trial

**Figure 2.**  
Flow chart of included articles.



registration and others. Finally, there was no significant difference in the proportion of trials registered between parallel-arm and split-mouth RCTs.

The level of endorsement and compliance with trial registration varied and was generally low in oral health journals. Ensuring trial registration should concern journal editors and also researchers, research institutions, funders, sponsors, and ethics committees, who share the responsibility of transparency in health research (De Angelis et al. 2004). Most registered trials were registered retrospectively. This is probably better than no registration at all, but the retrospective registration and the reason for it should be explicit in the article reporting the trial results. Our findings reflect the fact that trials that did not fulfill prospective registration were not rejected. One potential reason

was to ensure that the oral health community has access to the results of these trials. Oral health journals should, however, stress that prospective trial registration (prior to subject enrollment) is essential because retrospective registration (after subject enrollment has begun) defeats one of the main purposes of trial registration, which is to prevent or minimize selective reporting of positive results.

We also found that trial registration numbers were underreported in oral health publications. They should be included in all reports of RCTs for easier cross-checking of published results with registry entries. Peer reviewers and authors of systematic reviews would be able to check that the trial was conducted and reported as intended and assess the risk of bias from selective outcome reporting.

In a previous meta-epidemiological study, we found that split-mouth trials contributed half of the evidence in meta-analyses of oral health research (Smail-Faugeron et al. 2014). These results support the use of all available evidence in systematic reviews, including that from split-mouth and parallel-arm RCTs. Hence, researchers should register both study designs. In our sample, 17% of split-mouth trials were registered, and so there is room for improvement. Of note, we cannot capture the element of split-mouth design in ClinicalTrials.gov because only “single group,” “parallel,” “crossover,” or “factorial” study designs are proposed. In addition, only 40 studies were retrieved when we searched for “split-mouth.” ClinicalTrials.gov is the most prominent public trial registry, so the inclusion of the split-mouth design may improve the registration of split-mouth trials.

Our results are similar to those of previous studies in general or specialty medicine studies (Wager and Williams 2013) (Appendix Table 8). The proportion of journals endorsing trial registration ranged from 21% to 62%, and the proportion of trials registered from 20% to 72%.

Our study has some limitations. First, the inclusion of only English-language journals may limit generalization of the results to other journals; however, we eliminated only one journal in German. Second, some journals surveyed do require registration but did not mention this on their website. All accessible material was assessed, but we did not retrieve instructions that could be viewed only as part of the manuscript submission process. Moreover, we assessed the journal websites in December 2013, and they may not have reflected the author instructions at the time that articles selected in our study sample were submitted. Third, we selected a sample of trials in the 15 journals with the highest IFs, so registration rates could differ from those in other journals with lower IFs. Some journals with lower IFs may publish more RCTs, and it would be interesting to expand our sample to include a larger number of trials and to assess how our findings vary. Finally, we did not assess the trend in publication throughout the years because we selected RCTs with results published in 2013 only. Information on the trial registration reporting trend in oral health journals would help in understanding how the oral health research community is responding to the need for prospective trial registration.

In conclusion, less than one-quarter of RCTs with results published in a sample of oral health journals were registered with a public registry. Improvements are needed with respect to how oral health journals inform and require their authors to register their trials.

### Author Contributions

V. Smail-Faugeron, contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, drafted the

**Table.**

**Characteristics of Included Articles**

Characteristics of RCTs	Number of RCTs (%) <i>n</i> = 317
<b>Trial registration</b>	
Required or recommended	150 (47%)
Referred indirectly	82 (26%)
Not referred	85 (27%)
<b>Design</b>	
Parallel-arm	217 (68%)*
Split-mouth	65 (21%)*
Crossover	37 (17%)
Cluster	7 (2%)
Ethics committee reported	270 (85%)
<b>Risk of selection bias</b>	
Low risk	61 (19%)
High risk	3 (1%)
Unclear	253 (80%)
<b>Trial registration</b>	
Trial register number reported in the published article	50
Trial register number not reported in the published article	23
ClinicalTrials.gov	52 (71%)
ISRCTN	10 (14%)
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	4 (5%)
European Community Clinical Trial System	2 (3%)
Iranian Registry of Clinical Trials	2 (3%)
German Clinical Trials Register	2 (3%)
Dutch Trial Registration	1 (1%)

RCT, randomized controlled trial; ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register.

\*3 split-mouth and parallel-arm; 6 split-mouth crossover.

manuscript; H. Fron-Chabouis, P. Durieux, contributed to data acquisition, analysis, and interpretation, critically revised the manuscript. All authors gave final approval and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Acknowledgments

We thank Laura Smales (BioMedEditing, Toronto, Canada) for editing the manuscript. The authors received no financial support and declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

### References

- Agresti A, Bini M, Bertaccini B, Ryu E. 2008. Simultaneous confidence intervals for comparing binomial parameters. *Biometrics*. 64:1270–1275.
- Antczak-Bouckoms AA, Tulloch JF, Berkey CS. 1990. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J Clin Periodontol*. 17(7 Pt 1):446–453.
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al; International Committee of Medical Journal Editors. 2004. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet*. 364:911–912.
- Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. 2008. Systematic



- review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 3:e3081.
- Giannobile WV. 2012. Dentistry, oral health, and clinical investigation. *J Dent Res*. 91(7 Suppl):3S–4S.
- Grobler L, Siegfried N, Askie L, Hooft L, Tharyan P, Antes G. 2008. National and multinational prospective trial registers. *Lancet*. 372:1201–1202.
- Higgins J, Altman D. 2008. Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [accessed 28 July 2014]. <http://www.cochrane.org/handbook>
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 343:d5928.
- ICMJE. 2014. Journals following the ICMJE recommendations [accessed 28 July 2014]. <http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>
- Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. 2014. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 383:166–175.
- ISI Web of Knowledge. 2012. Journal citation reports. New York: Thomson Reuters; [accessed 28 July 2014]. [http://wokinfo.com/products\\_tools/analytical/jcr/](http://wokinfo.com/products_tools/analytical/jcr/)
- Montori V, Ioannidis J, Guyatt G. 2008. Reporting bias. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, editors. *User's guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. New York (NY): The McGraw-Hill Companies. p 543–554.
- Pandis N, Walsh T, Polychronopoulou A, Katsaros C, Eliades T. 2013. Split-mouth designs in orthodontics: an overview with applications to orthodontic clinical trials. *Eur J Orthod*. 35:783–789.
- Pihlstrom B. 2012. Public registration of clinical trials: good for patients, good for dentists. *J Am Dent Assoc*. 143:9–11.
- Ramfjord SP, Nissle RR, Shick RA, Cooper H Jr. 1968. Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets. *J Periodontol*. 39:167–175.
- Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. 2014. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol*. 14:64.
- Wager E, Williams P; Project Overcome Failure to Publish Negative Findings Consortium. 2013. «Hardly worth the effort? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ*. 347:f5248.
- WHO. 2014. International clinical trials registry platform [accessed 28 July 2014]. <http://www.who.int/ictpp/search/en/>



## DISCOVERY!

# Clinical Trial Registration in Oral Health Journals

V. Smail-Faugeron<sup>1,2,3\*</sup>, H. Fron-Chabouis<sup>3,4</sup>, and P. Durieux<sup>1,5,6</sup>

## Appendix

### Details about the Methods

1. We categorized each journal into 1 of 3 prespecified groups: 1) journals requiring or recommending trial registration (as a precondition for publication in the context of general manuscript preparation); 2) journals referring indirectly, in the context of general manuscript preparation, to trial registration but without editorial advice; or 3) journals providing no reference to trial registration. We classified the journal as referring indirectly to trial registration without editorial advice if the author instructions mentioned the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URM), the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research

(EQUATOR) network, or the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement in the context of general manuscript preparation without explicit editorial advice on trial registration. Indeed, section J of chapter 3 of the URM of the ICMJE (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, 2010) recommends the registration of clinical trials in a public trials registry, that is, in ClinicalTrials.gov or another primary register of the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.htm>) at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication. Moreover, the EQUATOR Network (<http://www.equator-network.org/>

home) is a resource center for good reporting of health research studies with a collection of reporting guidelines, including the CONSORT statement for reporting RCTs (Schulz et al. 2010). The latter includes an item about reporting of the registration number and the name of the trial registry.

2. To assess if registered trials had been registered prospectively or retrospectively, we retrieved for each trial the date of registration ("Study First Received" in ClinicalTrials.gov) and the date of first enrollment ("Study Start Date" in ClinicalTrials.gov). *Prospective registration* was defined as registration occurring before the date of first enrollment. In cases, we distinguished trials registered within 6 months of the first enrollment from those registered 6 months or more after the first enrollment.

DOI: 10.1177/0022034514552492. <sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; <sup>2</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d'Odontologie, Paris, France; <sup>3</sup>Université Paris Descartes—Sorbonne Paris Cité, Faculté de Chirurgie Dentaire, Unité de Recherches Biomatiériaux Innovants et Interface EA4462, Montrouge, France; <sup>4</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Charles Foix, Service d'Odontologie, Ivry-sur-Seine, France; and <sup>5</sup>Université Paris Descartes—Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France <sup>6</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département d'Informatique Hospitalière, Paris, France; \*corresponding author, [violaine.smail-faugeron@parisdescartes.fr](mailto:violaine.smail-faugeron@parisdescartes.fr)

**Appendix Table 1.**  
List of Excluded Journals

Journal Title	Impact Factor	Types of Included Articles
<i>Periodontology 2000</i>	4.012	Papers by invitation only
<i>Molecular Oral Microbiology</i>	2.648	Original articles and mini-review articles
<i>Journal of Dental Education</i>	0.989	Curriculum reform, research methods, innovative educational and assessment methodologies, faculty development, community-based dental education, student recruitment and admissions, professional and educational ethics, dental education around the world, and systematic reviews of clinical trials regarding oral, dental, and craniofacial diseases and disorders
<i>Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America</i>	0.727	Offering the medical, dental, and veterinary practitioner comprehensive, clinical reviews of timely subjects, including diagnosis and therapy, new materials, and new technologies

**Appendix Table 2.**  
Journals Requiring or Recommending Trial Registration

Journal Title	2013 Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Journal of Dental Research</i>	3.826	Original research reports, letters to the editor, guest editorials, discovery, and critical reviews	Manuscripts reporting a randomized clinical trial should follow the CONSORT guidelines. The <i>Journal of Dental Research</i> encourages authors to register their clinical trials in a public trials registry. Authors of manuscripts describing such studies are asked to submit the name of the registry and the study registration number prior to publication. Authors are asked to include their clinical trial registration number at the end of their abstracts. In accordance with the aforementioned "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," clinical trials will only be considered for publication if they are registered.
<i>Journal of Clinical Periodontology</i>	3.688	Original research articles, clinical innovation reports, case reports, and reviews	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . <i>Journal of Clinical Periodontology</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.ipma.org/clinicaltrials">http://clinicaltrials.ipma.org/clinicaltrials</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Clinical Oral Implants Research</i>	3.433	Original research articles, review articles, case reports and case series, novel developments, short communications, and treatment rationales	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . <i>Clinical Oral Implants Research</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.ipma.org/clinicaltrials">http://clinicaltrials.ipma.org/clinicaltrials</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Journal of Dentistry</i>	3.2	Original research reports, review articles, short communications, and letters	<i>Journal of Dentistry</i> has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require[s], as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article.
<i>British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>	2.717	Full-length articles, short communications, technical notes, letters, review articles, leading articles, and book reviews—by invitation only	Randomised controlled trials: Please refer to the CONSORT statement website at <a href="http://www.consort-statement.org">http://www.consort-statement.org</a> for more information. The <i>British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require[s], as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article.
<i>Oral Oncology</i>	2.695	Original research articles, review articles, and letters to the editor	<i>Oral Oncology</i> has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require[s], as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article.
<i>Caries Research</i>	2.514	Original papers, short communications, reviews, current topics, and letters to the editor	Randomized clinical trials should be reported according to the standardized protocol of the CONSORT Statement. The CONSORT checklist must be submitted together with papers reporting clinical trials. Randomized clinical trials must be registered at <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> or similar national authority and the trial number included in the manuscript.

(continued)

**Appendix Table 2.**  
(continued)

Journal Title	2013 Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Journal of Periodontology</i>	2.398	Original articles, review articles, commentaries, case series, guest editorials, and letters to the editor	If your manuscript is reporting a randomized clinical trial, you are required to submit a CONSORT checklist with your manuscript. All clinical trials must be registered prior to submission to the <i>Journal of Periodontology</i> at one of the registration sites listed below. The registration number should be included in the materials and methods section. U.S. National Institutes of Health Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform.
<i>Oral Diseases</i>	2.377	Original research articles, review papers, editorials, letters to the editors, case reports, and meeting reports	Clinical trials: As noted above, these should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . Clinical trials can be registered in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . As stated in an editorial published in <i>Oral Diseases</i> (12:217–218), 2006, all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be published with the paper.
<i>Journal of Oral Pathology &amp; Medicine</i>	2.055	Original research articles, review papers, case reports, brief reports, and letters to the editor	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . <i>Journal of Oral Pathology &amp; Medicine</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>International Endodontic Journal</i>	2.051	Original scientific articles, review articles, mini-review articles, clinical articles, case reports, letters to the editors, and meeting reports	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . The <i>International Endodontic Journal</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Journal of Periodontal Research</i>	1.99	Original articles, review articles, mini-reviews, short communications, and meeting reports	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . The <i>Journal of Periodontal Research</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Journal of the American Dental Association</i>	1.822	Clinical trials, systematic reviews and meta-analyses, brief reports, case reports, critical reviews, and letters to the editor	Authors of articles about clinical trials must adhere to the Consolidated Standards of Reporting Trials statement ( <a href="http://www.consort-statement.org/consort-2010">http://www.consort-statement.org/consort-2010</a> ). Effective March 1, 2013, as a condition for publication of any report of a clinical trial that began enrollment of participants on or after March 1, 2013, JADA requires that the clinical trial be registered publicly before any participants are enrolled in the study. Trials that began enrollment prior to March 1, 2013, also must be registered, but registration of such trials after enrollment of participants has begun is acceptable. The specific trial registry name and the registry number must be submitted with each manuscript that is a report of a clinical trial. Clinical trials need not be registered on any specific website; a list of registries acceptable to JADA is available on the International Committee of Medical Journal Editors website ( <a href="http://www.icmje.org/faq_clinical.html">http://www.icmje.org/faq_clinical.html</a> ). If such a manuscript is accepted for publication, the trial registry name and registration number will be published at the end of the article's abstract.

(continued)



**Appendix Table 2.**  
(continued)

Journal Title	2013 Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Community Dentistry and Oral Epidemiology</i>	1.797	Clinical trials; cohort, case-control, and cross-sectional studies; and meta-analyses for systematic reviews	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">http://www.consort-statement.org</a> . <i>Community Dentistry and Oral Epidemiology</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.ipma.org/">http://clinicaltrials.ipma.org/</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the manuscript.
<i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i>	1.61	Original papers, editorials (commissioned by the editor-in-chief), case reports of special interest, reports of new instruments or technical innovations, and book reviews	The <i>Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery</i> has adopted the proposal from the ICMJE which requires, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrollment. The clinical trial registration number (ISRCTN) should be included at the end of the abstract of the article.
<i>European Journal of Oral Sciences</i>	1.42	Original articles, review articles, focus articles, short communications, and extra issues	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . The <i>European Journal of Oral Sciences</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">www.clinicaltrials.gov/</a> , <a href="http://clinicaltrials.ipma.org/">http://clinicaltrials.ipma.org/</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Acta Odontologica Scandinavica</i>	1.358	Original research papers, review articles, and short communications	For more information on most aspects of scientific writing, consult Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, published by the International Committee of Medical Journal Editors and freely available at: <a href="http://www.icmje.org/">http://www.icmje.org/</a> . Papers including clinical trials must be accompanied by an approval by the local ethics committee. Please give registration number.
<i>BMC Oral Health</i>	1.339	Research articles, case reports, database articles, debates, software articles, study protocols, and technical advance articles	Trial registration[?] if your research article reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number.
<i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>	1.333	Case reports, perspective articles, letters to the editor, and original articles	Contributors to the JOMIS must refer to the CONSORT statement on clinical research design: <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> and are expected to comply with its recommendations when reporting on a randomized clinical trial. The <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> strongly encourages all interventional clinical trials be registered in a public trials registry that is in conformity with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). It is valuable to researchers hoping to eventually publish the results of their clinical trial to register their project at its inception since many major publications now require such registration in order for articles based on the investigation to be considered for acceptance. The <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> is considering implementing such a requirement. Registering a trial is easy, is free of charge, and helps improve scientific transparency among researchers, as well as for readers evaluating the results of clinical trials in peer-reviewed publications. Trials can be registered in <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> or in one of the registries meeting the ICMJE criteria that can be found listed at <a href="http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html">http://www.who.int/ictpr/network/primary/en/index.html</a> .

(continued)

**Appendix Table 2.**  
(continued)

Journal Title	2013 Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Operative Dentistry</i>	1.312	Clinical research, laboratory research, clinical techniques, case presentations, invited papers, editorials, and abstracts	If the manuscript is a randomized, controlled clinical trial, a link to the public registry in which the trial was registered must be provided WITH the submission.
<i>Journal of Public Health Dentistry</i>	1.209	Original research articles, brief reports, systematic reviews, articles addressing new research methods, community action reports, special issues, guest editorials and commentaries, letters to the editor, and book reviews	Randomized Controlled Clinical Trials (RCTs) are highly encouraged and should be reported in accordance with the CONSORT statement ( <a href="http://www.consort-statement.org">http://www.consort-statement.org</a> ). In accordance with recommendations from the ICMJE (Uniform Requirements), it is strongly recommended that RCTs be registered in a WHO-accredited trial registry (this is mandatory for industry-sponsored trials). Please mention the International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) (or a comparable trial identifier) at the end of the abstract (in brackets), as well as when you first mention the acronym of an RCT in the manuscript.
<i>Orthodontics &amp; Craniofacial Research</i>	1.186	Original research articles, short communications, reviews, letters to the editor, and meeting reports	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . <i>Orthodontics &amp; Craniofacial Research</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.ipma.org/">http://clinicaltrials.ipma.org/</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>CRANIO, The Journal of Craniomandibular Practice</i>	1.111	Original scientific articles, letters to the editor, and special reports	To discourage selective reporting of data, many journals and their editors encourage authors of clinical trials to register their study on an internationally available database of clinical trials. If relevant, please insert the registration number for your study at the submission stage.
<i>European Journal of Orthodontics</i>	1.078	Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and commentaries	Randomized controlled trials should be prepared according to the CONSORT (consolidated standards of reporting trials) guidelines. The EJO supports the registration of clinical trials in a clinical trials registry such as <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/">www.clinicaltrialsregister.eu/</a> or <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> . A list of national and international registries can be found at <a href="http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_trials_registry">en.wikipedia.org/wiki/Clinical_trials_registry</a> . Clinical trials registries usually provide an official catalogue for registering clinical trials which can be accessed by the public free of charge. Clinical trials registries usually provide information on the design of each trial, the sponsor (company or institution), the therapy investigated, and the status of the trial. The registration number should be provided in the manuscript methods section, although blocked out during the review process to preserve anonymity of the authors to the reviewers.
<i>International Journal of Dentistry</i>	1.04	Original research articles, review articles, and clinical studies	When publishing clinical studies, Hindawi aims to comply with the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on trials registration. Therefore, authors are requested to register the clinical trial presented in the manuscript in a public trials registry and include the trial registration number at the end of the abstract. Trials initiated after July 1, 2005, must be registered prospectively before patient recruitment has begun. For trials initiated before July 1, 2005, the trial must be registered before submission.

(continued)

**Appendix Table 2.**  
(continued)

Journal Title	2013 Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Dental Traumatology</i>	1	Original scientific articles, review articles in the form of comprehensive reviews or mini-reviews of a smaller area, short communications about clinical methods and techniques, and case reports	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . All manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website, e.g., <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> .
<i>Head &amp; Face Medicine</i>	0.981	Research articles, case reports, hypotheses, letters to the editor, methodologies, reviews, and short reports	Trial registration[3] if your research reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number
<i>International Journal of Paediatric Dentistry</i>	0.924	Original articles, review articles, short communications, clinical techniques, brief clinical reports and case reports, and letters to the editor	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . The <i>International Journal of Paediatric Dentistry</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.jpma.org/">http://clinicaltrials.jpma.org/</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>International Journal of Dental Hygiene</i>	0.802	Original articles, review articles, case reports, short communications, and letters to the editor	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . <i>International Journal of Dental Hygiene</i> encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> , <a href="http://clinicaltrials.jpma.org/">http://clinicaltrials.jpma.org/</a> , <a href="http://isrctn.org/">http://isrctn.org/</a> . The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.
<i>Journal of Applied Oral Science</i>	0.797	Invited case reports, invited reviews, and clinical trials	The <i>Journal of Applied Oral Science</i> will publish only those clinical trials that have previously received an identification number, the ISRCTN, validated by the criteria established by the WHO and ICMJE.
<i>Journal of Advanced Prosthodontics</i>	0.486	Original research, review articles, and case reports	The <i>Journal of Advanced Prosthodontics</i> has agreed to follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (the "Uniform Requirements") of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the full text of which is available at <a href="http://www.icmje.org">http://www.icmje.org</a> . Each author is responsible for fully understanding all requirements listed below. The <i>Journal of Advanced Prosthodontics</i> requires investigators to register their clinical trials in a public trials registry. The <i>Journal of Advanced Prosthodontics</i> reserves the right to decline consideration or publication of papers if, in its discretion, it deems the disclosure to the registry to be incomplete or inadequate. The clinical trial registration number and place of registry should appear as the last sentence of the Abstract.
<i>Journal of Dental Sciences</i>	0.347	Perspectives, review articles, original articles, case reports, short communications, research letters, correspondences, and letters to the editor	The JDS has adopted the ICMJE proposal that requires, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry.

CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials.



### Appendix Table 3.

Journals Referring Indirectly to Trial Registration

Journal Title	Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Clinical Implant Dentistry and Related Research</i>	3.821	Original articles and review articles relating to research, clinical studies, original case reports and short communications, and practical applications of methods and materials	Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> . A CONSORT checklist should also be included in the submission material.
<i>The Journal of Endodontics</i>	2.929	Randomized clinical trials, review articles, clinical research, basic research biology and technology, case reports, and clinical techniques	CONSORT Randomized Clinical Trial—Manuscripts in this category must strictly adhere to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) minimum guidelines for the publication of randomized clinical trials.
<i>European Journal of Oral Implantology</i>	2.571	Editorials, guest editorials and letters to the editor, brief commentaries, proceedings of symposia, workshops or conferences, systematic reviews, clinical guidelines, randomized controlled clinical trials, and cohort and case-control studies	Manuscripts should be submitted according to the following transparency guidelines: randomised controlled clinical trials and experimental studies (CONSORT: <a href="http://www.consort-statement.org/">http://www.consort-statement.org/</a> ). Please, when preparing any manuscript, consult the EQUATOR website ( <a href="http://www.equator-network.org/">http://www.equator-network.org/</a> ) for the latest information on how to report a health research manuscript. Manuscripts must be submitted according to the relevant transparency Of health Research, and it is a network website aimed at helping authors properly report their health research studies. After selecting 'Resource Centre', please click on 'Library for health research reporting', and you will access a comprehensive list of reporting guidelines, listed by study type.
<i>Journal of Oral Rehabilitation</i>	2.344	Original research, reviews, case reports, and correspondences	Randomised clinical trials (RCTs) must conform to the CONSORT statement <a href="http://www.consort-statement.org">http://www.consort-statement.org</a> on the reporting of RCTs. All submissions to <i>Journal of Oral Rehabilitation</i> should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); see <a href="http://www.icmje.org/">http://www.icmje.org/</a> .
<i>The International Journal of Prosthodontics</i>	1.625	Original articles	The <i>Journal</i> will follow as much as possible the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Group) in regard to preparation of manuscripts and authorship (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, updated October 2008; <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> ).
<i>Odontology</i>	1.576	Original articles, short communications, review articles, and case reports	Ethical standards: More information can be found at the ICMJE Web site ( <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> ).
<i>Archives of Oral Biology</i>	1.549	Papers of the highest scientific quality reporting new knowledge from the orofacial region, expert reviews, and clinical papers	These guidelines generally follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.
<i>American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics</i>	1.458	Original research, reviews, case reports, clinical material, and other material	Randomized Clinical Trials must be accompanied by the current CONSORT statement, checklist. For complete instructions, see our Guidelines for Randomized Clinical Trials and the Annotated RCT Sample Article.
<i>Australian Dental Journal</i>	1.371	Scientific articles, reviews, case reports, clinical notes, and letters to the editor	Materials should comply with the ICMJE Uniform Requirements. EQUATOR reporting guidelines and checklists (e.g. CONSORT) should be used when appropriate.

(continued)



**Appendix Table 3.**  
(continued)

Journal Title	Impact Factor	Types of Included Articles	Citation of Author Instructions
<i>Dentomaxillofacial Radiology</i>	1.148	Research articles, review articles, systematic reviews, short communications, technical reports, case reports, and letters to the editor	Papers should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (fifth edition; JAMA. 1997;277:927-934).
<i>American Journal of Dentistry</i>	1.057	Research manuscripts and reviews	CLINICAL RESEARCH PAPERS. Need to follow the CONSORT Statement (Needleman I, et al. Am J Dent. 2008;21:7-12).
<i>Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal</i>	1.017	Research articles and review articles	Ethical requirements regarding human experimentation: <a href="http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html">http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html</a> .
<i>European Journal of Dental Education</i>	1.012	Original articles, commentaries, book reviews, and guest editorials	All manuscripts submitted to <i>European Journal of Dental Education</i> should follow the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: International Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J. 1988;296:401-405.
<i>Community Dental Health</i>	0.932	Reports of randomized controlled clinical trials, and case-control, cohort, and cross-sectional studies	Reports of randomized controlled clinical trials should conform to the CONSORT guidelines ( <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> ).
<i>British Dental Journal</i>	0.811	Papers, letters, book reviews, news items, and obituaries	Reports of clinical trials must conform to the CONSORT statement.
<i>Quintessence International</i>	0.71	Clinically relevant scientific papers, topic reviews, systematic reviews, case reports, and method presentation articles	Report clinical trials using the CONSORT guidelines at <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> .
<i>Journal of the Canadian Dental Association</i>	0.624	Clinical research, clinical review, professional issues, clinical reports, point of care, diagnostic challenges, debates and opinions, and letters	JCDA endorses the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals ( <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> ) and the CONSORT statement relating to improving the quality of reports of randomized clinical trials ( <a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a> ).
<i>Pediatric Dental Journal</i>	0.563	Reviews, original articles, case reports, and letters	If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals <a href="http://www.icmje.org">http://www.icmje.org</a> .
<i>Oral Radiology</i>	0.167	Original articles, technical reports, case reports, review articles, rapid communications, and letters to the editor	<i>Oral Radiology</i> has adopted the Uniform Requirements for Manuscripts (URM) established by the International Committee of Medical Journal Editors ( <a href="http://www.icmje.org">http://www.icmje.org</a> ). The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the below-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the below-mentioned requirements.

CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors; EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research.

**Appendix Table 4.**  
Journals Providing No Reference to Trial Registration

Journal Title	Impact Factor	Types of Included Articles
<i>Dental Materials</i>	3.773	Original research, review articles, and short communications
<i>International Journal of Oral Science</i>	2.719	Original articles, reviews, letters to the editor, and clinical studies
<i>Journal of Orofacial Pain</i>	2.387	Clinical and basic science research reports; topical reviews; invited focus articles; invited commentaries; proceedings of symposia, workshops, or conferences; abstracts; invited guest editorials; letters to the editor; literature abstracts; meeting reviews; and book reviews
<i>Clinical Oral Investigations</i>	2.2	Original articles, invited reviews, short communications, and letters to the editor
<i>The International Journal of Oral &amp; Maxillofacial Implants</i>	1.908	Original articles, reports of clinical research, and review papers
<i>Gerodontology</i>	1.828	Original articles, research in brief and short reports, and case reports
<i>Journal of Prosthetic Dentistry</i>	1.724	Research reports, clinical reports, dental techniques, systematic reviews, and tips from our readers
<i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>	1.521	Editorials (commissioned by the editor), clinical papers, research papers, review papers, technical notes, case reports, book reviews, and letters to the editor
<i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology</i>	1.495	Reports of original research, review manuscripts, and case reports
<i>Implant Dentistry</i>	1.404	Research articles, clinical reports, guest editorials, letters to the editor, book reviews, abstracts of current literature, and news of sponsoring societies
<i>The Cleft Palate-Craniofacial Journal</i>	1.238	Original research articles, clinical reports, brief communications, articles related to new ideas or innovations, letters to the editor, editorials, invited book reviews, and meeting announcements
<i>The Angle Orthodontist</i>	1.184	Original research, clinical observations and review articles, as well as guest editorials, letters to the editor, and case reports
<i>Journal of Oral Implantology</i>	1.148	Scientific articles, basic and clinical research, research reviews, case letters and research, letters, and book and article reviews
<i>The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry</i>	1.081	Original articles, reports of clinical research, and review papers
<i>Journal of Esthetic and Restorative Dentistry</i>	0.957	Original research articles, clinical technique articles, case reports, and review articles
<i>The Journal of Adhesive Dentistry</i>	0.905	Clinical and basic science research reports; review topics; short communications; invited focus articles; invited commentaries; invited guest editorials; proceedings of symposia, workshops, or conferences; and letters to the editor
<i>Swedish Dental Journal</i>	0.898	Original research, reviews, case reports, and short communications
<i>Dental Materials Journal</i>	0.809	Original and review papers
<i>Journal of Orofacial Orthopedics</i>	0.694	Original articles, case reports, overviews, and contributions for discussion
<i>Journal of Prosthodontics</i>	0.681	Evidence-based original scientific articles, reports of innovative techniques, new instructional methodologies, and instructive clinical reports
<i>The Korean Journal of Orthodontics</i>	0.537	Original research, clinical articles, reviews, and case reports
<i>Oral Health &amp; Preventive Dentistry</i>	0.521	Clinical and basic science research reports of the highest scientific standard; reviews on topics related to oral health and prevention; invited focus articles; invited commentaries; invited guest editorials; proceedings of symposia, workshops, or conferences; case reports; and letters to the editor

(continued)

**Appendix Table 4.**  
(continued)

Journal Title	Impact Factor	Types of Included Articles
<i>European Journal of Paediatric Dentistry</i>	0.515	Research articles and case reports
<i>Australian Endodontic Journal</i>	0.5	Original research articles
<i>Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale</i>	0.388	Research articles, case series, original articles, and letters to the editor
<i>Journal of Clinical Pediatric Dentistry</i>	0.34	Clinical articles, clinical research, and case studies
<i>Australian Orthodontic Journal</i>	0.281	Original research articles, reviews, letters, and comments

**Appendix Table 5.**  
Characteristics of Included Articles

Category of Included Journals (no. of trials)	Design				Risk of Bias			Ethics
	Parallel-arm	Split-mouth	Crossover	Cluster	Low	High	Unclear	
Journals requiring or recommending trial registration ( <i>n</i> = 150)	114 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup>	7	3	32	1	117	137
<i>Journal of Dental Research</i> ( <i>n</i> = 14)	10	1	0	3	4	0	10	14
<i>Journal of Clinical Periodontology</i> ( <i>n</i> = 40)	35 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	1	0	17	0	23	36
<i>Clinical Oral Implants Research</i> ( <i>n</i> = 58)	41	14	3	0	7	1	50	52
<i>Journal of Dentistry</i> ( <i>n</i> = 28)	19	5	3	1	4	0	24	25
<i>British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> ( <i>n</i> = 10)	9	1	0	0	0	0	10	10
Journals referring indirectly to trial registration ( <i>n</i> = 82)	57	17	8	0	18	0	64	57
<i>Clinical Implant Dentistry and Related Research</i> ( <i>n</i> = 34)	23	10	1	0	6	0	28	29
<i>Journal of Endodontics</i> ( <i>n</i> = 17)	12	0	5	0	1	0	16	11
<i>European Journal of Oral Implantology</i> ( <i>n</i> = 13)	10	3	0	0	10	0	3	1
<i>Journal of Oral Rehabilitation</i> ( <i>n</i> = 13)	10	2	1	0	1	0	12	13
<i>The International Journal of Prosthodontics</i> ( <i>n</i> = 5)	2	2	1	0	0	0	5	3
Journals providing no reference to trial registration ( <i>n</i> = 85)	46 <sup>b</sup>	21 <sup>b,c</sup>	22 <sup>c</sup>	3	11	2	72	76
<i>Dental Materials</i> ( <i>n</i> = 4)	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	0	0	0	0	4	4
<i>International Journal of Oral Science</i> ( <i>n</i> = 1)	0	0	1	0	0	0	1	1
<i>Journal of Orofacial Pain</i> ( <i>n</i> = 5)	1	1	3	0	1	0	4	5
<i>Clinical Oral Investigations</i> ( <i>n</i> = 60)	34	13 <sup>d</sup>	14 <sup>d</sup>	3	9	2	49	57
<i>International Journal of Oral &amp; Maxillofacial Implants</i> ( <i>n</i> = 15)	9	4 <sup>d</sup>	4 <sup>d</sup>	0	1	0	14	9

<sup>a</sup>2 parallel-arm and split-mouth randomized controlled trials (RCTs); <sup>b</sup>1 parallel-arm and split-mouth RCT; <sup>c</sup>6 split-mouth crossover RCTs; <sup>d</sup>Split-mouth crossover RCTs.

**Appendix Table 6.**

Registration of RCTs Whose Results Have Been Published in Journals That Directly, Indirectly, or Do Not Mention Trial Registration in Their Author Instructions

Category of Included Journals (no. of trials)	Trial Registration Number Reported in the Published Report (n = 50)	Trial Registered in ICTRP (n = 23)
Journals requiring or recommending trial registration (n = 150)	30 (60)	13 (57)
<i>Journal of Dental Research</i> (n = 14)	14 <sup>a</sup> (47)	
<i>Journal of Clinical Periodontology</i> (n = 40)	8 <sup>b</sup> (27)	3 <sup>c</sup> (23)
<i>Clinical Oral Implants Research</i> (n = 58)	2 <sup>c</sup> (6)	8 <sup>b</sup> (63)
<i>Journal of Dentistry</i> (n = 28)	4 <sup>d</sup> (14)	1 <sup>i</sup> (7)
<i>British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> (n = 10)	2 <sup>c</sup> (6)	1 <sup>i</sup> (7)
Journals referring indirectly to trial registration (n = 82)	5 (10)	7 (30)
<i>Clinical Implant Dentistry and Related Research</i> (n = 34)	1 <sup>c</sup> (20)	6 <sup>c</sup> (86)
<i>Journal of Endodontics</i> (n = 17)	2 <sup>a</sup> (40)	0
<i>European Journal of Oral Implantology</i> (n = 13)	0	0
<i>Journal of Oral Rehabilitation</i> (n = 13)	2 <sup>i</sup> (40)	0
<i>International Journal of Prosthodontics</i> (n = 5)	0	1 <sup>k</sup> (14)
Journals providing no reference to trial registration (n = 85)	15 (30)	3 (13)
<i>Dental Materials</i> (n = 4)	0	0
<i>International Journal of Oral Science</i> (n = 1)	0	0
<i>Journal of Orofacial Pain</i> (n = 5)	1 <sup>c</sup> (7)	1 <sup>c</sup> (33)
<i>Clinical Oral Investigations</i> (n = 60)	13 <sup>a</sup> (86)	2 <sup>c</sup> (67)
<i>International Journal of Oral &amp; Maxillofacial Implants</i> (n = 15)	1 <sup>c</sup> (7)	0

Data are no. (%).

RCT, randomized controlled trial; ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors.

<sup>a</sup>10 ClinicalTrials.gov, 3 International Clinical Trials, and 1 Australian New Zealand Clinical Trials Registry; <sup>b</sup>6 ClinicalTrials.gov, 1 Australian and New Zealand Clinical Trials Register, and 1 German Clinical Trials Register; <sup>c</sup>ClinicalTrials.gov; <sup>d</sup>3 ClinicalTrials.gov and 1 International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN); <sup>e</sup>1 ISRCTN and 1 Iranian Registry of Clinical Trials; <sup>f</sup>1 ClinicalTrials.gov and 1 Iranian Registry of Clinical Trials; <sup>g</sup>3 ClinicalTrials.gov, 4 ISRCTN, 1 European Community Clinical Trial System, 1 Australian New Zealand Clinical Trials Registry, and 1 Dutch Trial Registration; <sup>h</sup>7 ClinicalTrials.gov and 1 Australian New Zealand Clinical Trials Registry; <sup>i</sup>1 ISRCTN; <sup>j</sup>1 European Community Clinical Trial System; <sup>k</sup>1 German Clinical Trials Register.

**Appendix Table 7.**

Registration of Randomized Controlled Trials (RCTs) by Study Design

Characteristics of RCTs	Number (%) of RCTs			
	Split-mouth (n = 65*)	Parallel-arm (n = 217*)	Crossover (n = 37)	Cluster (n = 7)
Ethics committee reported	57 (88)	184 (85)	29 (78)	7 (100)
Risk of bias associated with randomization				
Low risk	9 (14)	50 (23)	1 (3)	1 (14)
High risk	1 (1)	1 (1)	0	1 (14)
Unclear	55 (85)	166 (76)	36 (97)	5 (72)
Trial registration number reported in the published report	6 (9)	33 (15)	6 (16)	7 (100)
ClinicalTrials.gov	4 (68)	23 (70)	3 (50)	3 (43)
ISRCTN	0	5 (15)	2 (33)	2 (29)
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	0	2 (6)	0	1 (14)
Dutch Trial Registration	0	0	0	1 (14)
European Community Clinical Trial System	1 (16)	0	1 (17)	0
Iranian Registry of Clinical Trials	0	2 (6)	0	0
German Clinical Trials Register	1 (16)	1 (3)	0	0
Trials registered in ICTRP				
ClinicalTrials.gov	4 (80)	13 (82)	2 (100)	
ISRCTN	0	1 (6)	0	
European Community Clinical Trial System	0	1 (6)	0	
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	0	1 (6)	0	
German Clinical Trials Register	1 (20)	0	0	

Data are no. (%).

ICTRP, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; ISRCTN, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register.

\*3 split-mouth and parallel-arm RCTs, and 6 split-mouth crossover RCTs.



**Appendix Table 8.**  
Assessment of Trial Registration in Current and Previous Studies

Study	Clinical Specialty	Source	Endorsement				Compliance		
			Number of Journals Assessed	Required or Recommended	Referred Indirectly	Not Referred	Number of Trials Assessed	Trials Registered	Registration Not Mentioned in Article
Meerpohl	Pediatric	JCR 2007	69	23%	10%	7%	—	—	—
Mathieu	Cardiology, rheumatology, and gastroenterology	MEDLINE 2008	—	—	—	—	323	72%	12%
Kunath	Urology	JCR 2009	55	36%	11%	53%	106	59%	24%
Zambelli Pinto	Physiotherapy	PEDro 2009	—	—	—	—	200	34%	—
Van de Wetering	Random sample	MEDLINE 2010	—	—	—	—	302	61%	10%
Reveiz	Random sample	LILACS 2011	56	36%	—	—	101	20%*	—
Babu	Physiotherapy	MEDLINE 2012	13	62%	—	—	417	29%*	—
Knüppel	Psychiatry	JCR 2011	123	21%	34%	45%	—	—	—
Wäger	Random sample	CENTRAL 2012	200	29%	0%	71%	—	—	—

CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; JCR, *Journal Citation Reports*; LILACS, *Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud*; MEDLINE, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; PEDro, *Physiotherapy Evidence Database*.

\*Trial registration reported in full-text articles.

## Appendix References

- Babu AS, Veluswamy SK, Rao PT, Maiya AG. 2014. Clinical trial registration in physical therapy journals: a cross-sectional study. *Phys Ther.* 94(1):83–90.
- Knuppel H, Metz C, Meerpohl JJ, Strech D. 2013. How psychiatry journals support the unbiased translation of clinical research. A cross-sectional study of editorial policies. *PLoS One.* 8(10):e75995.
- Kunath F, Grobe HR, Keck B, Rucker G, Wullich B, Antes G, et al. 2011. Do urology journals enforce trial registration? A cross-sectional study of published trials. *BMJ Open.* 1(2):e000430.
- Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. 2009. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA.* 302(9):977–984.
- Meerpohl JJ, Wolff RF, Niemeyer CM, Antes G, von Elm E. 2010. Editorial policies of pediatric journals: survey of instructions for authors. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 164(3):268–272.
- Pinto RZ, Elkins MR, Moseley AM, Sherrington C, Herbert RD, Maher CG, et al. 2013. Many randomized trials of physical therapy interventions are not adequately registered: a survey of 200 published trials. *Phys Ther.* 93(3):299–309.
- Reveiz L, Villanueva E, Iko C, Simera I. 2013. Compliance with clinical trial registration and reporting guidelines by Latin American and Caribbean journals. *Cad Saude Publica.* 29(6):1095–1100.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 340:c332. doi:10.1136/bmj.c332
- van de Wetering FT, Scholten RJ, Haring T, Clarke M, Hooft L. 2012. Trial registration numbers are underreported in biomedical publications. *PLoS One.* 7(11):e49599.
- Wager E, Williams P. “Hardly worth the effort?” 2013. Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ.* 347:f5248.

## LETTER TO THE EDITOR

# Response to Letter to the Editor, "Clinical Trial Registration in Oral Health Journals"

V. Smail-Faugeron<sup>1,2,3\*</sup>, H. Fron-Chabouis<sup>3,4</sup>, and P. Durieux<sup>1,5,6</sup>

We thank Saltaji, Flores-Mir, and Major for their comments regarding our article pertaining to clinical trial registration in oral health journals (Smail-Faugeron et al. 2015). The three authors concur with our primary findings and our call for improvements in the registration of trials, but they raised 2 points.

Regarding the first point, because we focused on randomized controlled trials (RCTs), it was logical for us to plan the assessment of the risk of selection bias, using the two relevant items of the Cochrane Collaboration Risk of Bias tool (random sequence generation and allocation concealment). Previous studies showed that only 22 to 30% of RCTs in dental journals could be considered to be at low risk of selection bias. In fact, the quality of reporting was frequently insufficient for a judgment to be made, or the random sequence generation or the allocation concealment was indeed inadequate (Hurst 2011; Koletsi et al. 2012). We found similar results, since the risk of selection bias was unclear for 80% of the selected RCTs. Saltaji, Flores-Mir, and Major are correct to note that trial registration allows peer-reviewers and meta-analysts to assess publication and selective outcome reporting biases. We acknowledge that, for registered trials, we could have assessed the extent of selective reporting

bias but it was not our objective in this study. However, it would be interesting to compare published articles with the registered trial record and thus to assess the risk of selective outcome reporting bias in oral health RCTs, as has been done in other medical fields (Mathieu et al. 2009; Dwan et al. 2013).

Regarding the second point, we assessed the journal Web sites in December 2013, and, as discussed in our manuscript, this may not have reflected the author instructions at the time that articles selected in our study sample were submitted. It is a limitation to the comparison between journals according to editorial policies. The number of RCTs in the 5 journals requiring or recommending trial registration may be higher than that at the time they were submitted. However, it would have been impractical to document the dates of submission of the 150 selected RCTs in these 5 journals and to compare them to the specific date after which regulation for clinical trial registration was required by each of these journals. More importantly, this limitation does not affect our primary findings, with only 23% of RCTs registered overall. All oral health journals should require trial registration and include the reporting of a trial identification number in the author guidelines (Smail-Faugeron et al. 2015).

## Acknowledgments

The authors received no financial support and declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

## References

- Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. 2013. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias – an updated review. *PLoS One*. 8(7):e66844.
- Hurst D. 2011. Quality of reporting randomised controlled trials in major dental journals suboptimal. *Evid Based Dent*. 12(2):52-53.
- Koletsi D, Pandis N, Polychronopoulou A, Eliades T. 2012. What's in a title? An assessment of whether randomized controlled trial in a title means that it is one. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 141(6):679-685.
- Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. 2009. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *J Am Med Assoc*. 302(9):977-984.
- Smail-Faugeron V, Esposito M. 2014. Should all clinical trials of oral health be registered? *Eur J Oral Implantol*. 7(4):327-328.
- Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Durieux P. 2015. Clinical trial registration in oral health journals. *J Dent Res*. 94(3 Suppl):8-13.

DOI: 10.1177/0022034514563955. <sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France;

<sup>2</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d'Odontologie, Paris, France; <sup>3</sup>Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Faculté de Chirurgie Dentaire, Unité de Recherches Biomatiériaux Innovants et Interface EA4462, Montrouge, France; <sup>4</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Charles Foix, Service d'Odontologie, Ivry-sur-Seine, France; <sup>5</sup>Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France; and <sup>6</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Département d'Informatique Hospitalière, Paris, France; \*corresponding author, violaine.smail-faugeron@parisdescartes.fr

© International & American Associations for Dental Research



## 5 Comment améliorer l'intégration des essais randomisés *split-mouth* au sein de la recherche ?

Nos travaux nous permettent d'apporter des éléments de réponse à notre objectif général. Dans notre premier travail, nous avons mis en évidence l'importance du plan expérimental *split-mouth* dans la recherche en médecine bucco-dentaire, tant du point de vue de l'investigateur que de celui du méta-analyste (Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014). En effet, ces essais contribuaient en moyenne à la moitié de l'information intégrée dans les méta-analyses. De plus, nous n'avons pas mis en évidence de différence systématique sur l'effet traitement estimé entre les essais *split-mouth* et en bras parallèles. Ce résultat devrait être répliqué, compte tenu du nombre relativement faible de méta-analyses sélectionnées, mais il est en faveur de la combinaison des résultats d'essais *split-mouth* avec ceux issus d'essais en bras parallèles dans une même méta-analyse.

Dans notre deuxième travail, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans l'enregistrement entre les essais *split-mouth* et les essais en bras parallèles. Ce résultat signifierait donc que la probabilité d'identifier tous les essais *split-mouth* éligibles pour une méta-analyse est comparable à celle d'identifier les essais en bras parallèles. Cependant, la proportion d'enregistrement était en réalité extrêmement faible pour les deux types d'essais. La recherche en médecine bucco-dentaire accuse un retard comparée aux autres domaines médicaux en ce qui concerne l'enregistrement des essais sur des registres dédiés. En effet, nos résultats ont montré que seulement 23% des essais randomisés publiés en 2013 étaient enregistrés sur un registre public, et ce, quelle que soit la politique éditoriale, alors que la proportion moyenne d'essais enregistrés était de 46% en médecine (Wager and Williams 2013; Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014).

Dans la suite de ce chapitre, nous avons souhaité mettre en perspectives nos résultats en décrivant de manière plus large des solutions possibles pour améliorer la transparence de la recherche en évaluation thérapeutique. Nous avons organisé cette section en considérant successivement le rôle des investigateurs, des éditeurs de revues de médecine bucco-dentaire et des auteurs de revues systématiques. En effet, c'est

l'ensemble des acteurs du monde de la recherche en médecine bucco-dentaire qui a un rôle à jouer pour améliorer la transparence (Glasziou, Altman et al. 2014).

## *5.1 Conduites à tenir en tant qu'investigateur d'essais cliniques*

### **5.1.1 Biais de publication**

En ce qui concerne le risque de biais de publication, les investigateurs ont un rôle à jouer en premier et avant tout le monde : ils ne doivent pas « s'autocensurer », s'empêcher de publier lorsque les résultats obtenus ne sont pas ceux attendus ou espérés, ou encore en d'autres termes lorsque les résultats sont « négatifs » (Dwan, Altman et al. 2008). L'autocensure des investigateurs a déjà été mise en évidence comme une des explications au biais de publication (Dickersin 1990). Dans le domaine des sciences sociales, une étude récente a montré qu'en cas de résultats négatifs, l'article censé rapporter les résultats n'est pas rédigé pour près de 65% des essais (Mervis 2014).

Les investigateurs doivent penser que les résultats de leur essai feront partie d'une synthèse globale dans laquelle ils seront combinés à d'autres pour une même question clinique donnée, et que, par conséquent, leur présence peut faire basculer les conclusions en faveur ou non de l'intervention évaluée. Un essai, lorsqu'il est bien mené, n'est jamais anodin; ses résultats, même s'ils sont non concluants, ne sont jamais à mettre de côté, car ils documentent l'incertitude qui peut exister et doivent être pris en compte dans une méta-analyse.

Une solution potentielle est apportée par certaines revues *open access* qui ne rejettent pas les articles en fonction du caractère positif ou négatif des résultats mais basent leur décision sur la qualité méthodologique de l'étude (par exemple, PLOS One ou BMJ Open). D'autres revues sont connues pour publier spécifiquement les résultats d'études négatives (par exemple, *Journal of Negative Results in BioMedicine*).

### **5.1.2 Présentation sélective des critères de jugement**

Les investigateurs doivent éviter la présentation sélective des critères de jugement, c'est-à-dire ne pas choisir *a posteriori* les critères de jugement rapportés en fonction des résultats. Une approche méthodologique, initiée par le groupe OMERACT depuis 1992 puis reprise par la COMET Initiative en 2010, s'intéresse au développement d'ensembles standardisés de critères de jugement jugés les plus pertinents (en anglais, *core outcome*

set) pour une thématique clinique donnée (Tugwell, Boers et al. 2007; Williamson, Altman et al. 2012; Williamson and Clarke 2012). Cela permet d'aider les investigateurs dans le choix des critères de jugement et ainsi d'éviter l'utilisation de critères de jugement non pertinents pour le patient (Gandhi, Murad et al. 2008). Par ailleurs, s'il existe un *core outcome set*, on attend des investigateurs qu'ils rapportent dans leur article tous ces critères, ce qui permet d'éviter le biais de présentation sélective (Richards 2005; Clarke 2007; Furukawa, Watanabe et al. 2007). Enfin, l'existence d'un *core outcome set* améliore à terme la réalisation des méta-analyses puisque tous les essais rapporteront les mêmes critères standardisés, alors qu'un problème fréquent pour les méta-analyses est la multiplicité des critères de jugement utilisés dans les essais (Bender, Bunce et al. 2008).

Dans le domaine de médecine bucco-dentaire, plus particulièrement en implantologie, plusieurs études ont répondu à cette problématique et ont ainsi défini des ensembles de critères de jugement standardisés et consensuels (Faggion, Listl et al. 2010; Carr, Wolfaardt et al. 2011; Needleman, Chin et al. 2012; Papaspyridakos, Chen et al. 2012). Nous avons également développé un ensemble de critères dans le domaine de la carie profonde chez l'enfant, pathologie bucco-dentaire la plus fréquente dans cette population (Selwitz, Ismail et al. 2007). Nous avons constaté que l'efficacité d'un traitement était évaluée selon plusieurs dimensions clinique et radiologique avec 83 critères de jugement différents utilisés dans 47 essais. Nous avons ensuite fait émerger, par une méthode de consensus, un ensemble de cinq critères permettant de définir l'échec d'un traitement pulpaire (Smail-Faugeron, Fron Chabouis et al. 2013). Ainsi, les résultats de notre étude pourraient, dans un premier temps, avoir des conséquences sur le plan expérimental d'essais futurs, à savoir que les investigateurs seront encouragés à définir comme critère de jugement composite l'échec d'un traitement pulpaire à l'aide des cinq critères retenus par notre étude, et ainsi, ne plus avoir à « choisir » les critères de jugement, ce qui permettrait de rendre le risque de biais de présentation sélective des critères de jugement faible (Williamson, Altman et al. 2012; Williamson, Altman et al. 2012). Dans un second temps, notre travail ayant permis de regrouper les 83 critères de jugement en 24 catégories de critères similaires, nos résultats peuvent faciliter la réalisation de la méta-analyse. C'est ce que nous avons mis en application pour les méta-

analyses d'une revue *Cochrane* portant sur les traitements pulpaires de la carie profonde sur dents temporaires (Smail-Faugeron, Courson et al. 2014).

### 5.1.3 Importance de l'enregistrement des essais randomisés

L'enregistrement des essais randomisés constitue un moyen pour les investigateurs d'être « transparents » vis-à-vis des revues médicales, des chercheurs et des lecteurs, permettant ainsi à toute cette communauté de vérifier la bonne conduite de l'essai. Les essais acceptés par un registre obtiennent un numéro d'enregistrement unique, qui doit être reporté dans le rapport de publication, facilitant ainsi le travail de vérification.

Dans un éditorial publié dans *European Journal of Oral Implantology*, nous avons cherché à montrer que le processus d'enregistrement des essais était relativement simple, comparé à l'ensemble des étapes pour mettre en œuvre un essai clinique.

#### ➤ Où l'investigateur doit-il enregistrer son essai ?

Le registre le plus utilisé est *ClinicalTrials.gov* (Zarin, Tse et al. 2005). Les autres registres sont les 15 registres primaires indiqués sur la plateforme de l'OMS (World Health Organization 2014).

#### ➤ Quand l'investigateur doit-il enregistrer son essai ?

Les investigateurs doivent enregistrer prospectivement leur essai, donc avant l'inclusion du premier patient, rendant ainsi le risque de biais de présentation sélective des critères de jugement faible.

#### ➤ Quels types d'essais doit enregistrer l'investigateur ?

Tous les essais doivent être enregistrés, y compris les essais *split-mouth*, qui sont fréquemment employés et contribuent pour moitié aux méta-analyses (Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014). Ce point est particulièrement important car le registre le plus utilisé, *ClinicalTrials.gov*, ne permet pas d'enregistrer explicitement ce type d'essai randomisé puisque seuls les essais "*single-group*", "*parallel*", "*cross-over*" ou "*factorial*" sont proposés. Les registres d'essais devraient permettre d'enregistrer ces essais.

Enfin, les investigateurs doivent savoir que l'enregistrement des essais est rapide, facile et gratuit. De plus, l'effort requis pour enregistrer un essai est négligeable devant celui déployé pour collecter les données, obtenir l'approbation du comité d'éthique, conduire l'essai et l'analyse, et rapporter les résultats.

#### **5.1.4 Partage des données**

Une autre amélioration future pour la transparence serait le partage des données, au moins dans un format agrégé, d'essais cliniques par les investigateurs. De même que l'enregistrement du protocole d'essais sur un registre public est obligatoire, de même l'enregistrement des résultats d'essais devrait être systématique. Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* exige depuis 2007 la publication des résultats d'un essai (avec au moins un site aux Etats-Unis) sur *ClinicalTrials.gov* dans l'année suivant la fin de l'essai. En Europe, l'*European Medicines Agency* doit fournir depuis 2011 un accès aux protocoles et rapports d'essais randomisés (Gotzsche and Jorgensen 2011).

Une autre solution serait de donner accès aux données individuelles des patients et de permettre la réalisation de méta-analyses à partir de ces données « sources », permettant une vérification approfondie de la qualité des essais (Hrynaskiewicz and Altman 2009; Gotzsche 2011; Zarin, Tse et al. 2011; Godlee and Groves 2012). On note d'ailleurs un nombre croissant de méta-analyses réalisées sur données individuelles depuis 2005 (Riley, Lambert et al. 2010; Ahmed, Sutton et al. 2012). Ces méta-analyses pourraient ainsi limiter de façon significative le risque de biais de présentation des résultats ; mais encore faut-il que les investigateurs rendent publics les résultats de leurs essais. Ainsi, la création de registres, où les investigateurs enregistreraient tous les résultats individuels de leurs patients, pourrait être une perspective intéressante, permettant d'obtenir des méta-analyses de meilleure qualité car moins biaisées. De nos jours, de tels registres se développent, comme *Dryad* depuis 2012.

### **5.2 Conduites à tenir en tant qu'éditeur de revues de médecine bucco-dentaire**

#### **5.2.1 L'enregistrement des essais randomisés: une norme éditoriale?**

La transparence dans la recherche est autant la responsabilité de l'investigateur que celle des éditeurs des revues médicales (De Angelis, Drazen et al. 2004; Zarin and Tse 2008). Par conséquent, les éditeurs de toutes les revues de médecine bucco-dentaire

devraient faire de l'enregistrement des essais une norme éditoriale et exiger la présentation du numéro d'enregistrement attribué à l'essai dans l'article soumis pour publication.

De plus, les éditeurs devraient préciser explicitement dans leurs instructions aux auteurs que tous les types d'essais doivent être enregistrés, en particulier le plan expérimental *split-mouth*.

Cependant, il serait nécessaire de laisser une période de transition pour les investigateurs souhaitant publier un essai non enregistré : les éditeurs ne devraient pas refuser immédiatement un essai non enregistré, car la nouvelle politique mise en place ne pourra s'appliquer qu'aux essais ayant recruté des sujets après une date déterminée par la ligne éditoriale de la revue en question.

Certains éditeurs pourraient être réticents quant à la charge supplémentaire de travail que la vérification de l'enregistrement impliquerait. Cependant, ce problème pourrait être résolu si ce ne sont pas les éditeurs eux-mêmes qui vérifient mais les pairs qui évaluent le manuscrit soumis (*peer-reviewers*).

Enfin, soulignons l'intérêt qu'il pourrait y avoir à créer un comité international d'éditeurs des revues de médecine bucco-dentaire (en anglais, *International Committee of Editors for Oral Health Journals*) qui pourrait aider à adopter la règle de l'enregistrement prospectif pour tous les essais. De tels comités existent dans d'autres disciplines ; récemment, *l'International Society of Physiotherapy Journal Editors* a émis des recommandations quant à l'exigence de l'enregistrement prospectif de tous les essais que devaient requérir toutes les revues de physiothérapie (Leonardo, Lin et al. 2013).

### **5.2.2 Enquête auprès des éditeurs**

Nous avons voulu connaître la politique éditoriale qui était réellement appliquée dans toutes les revues de médecine bucco-dentaire publiant des essais randomisés. Dans notre deuxième travail de thèse, nous avons en effet évalué les politiques éditoriales au travers des instructions aux auteurs. Celles-ci pourraient ne pas refléter la politique éditoriale appliquée en pratique. Nous avons donc contacté en février 2014 les éditeurs de toutes les revues de médecine bucco-dentaire publiant des essais randomisés, et nous leur avons demandé si l'enregistrement des essais randomisés était exigé ou

recommandé, et le cas échéant, comment cette politique éditoriale était mise en œuvre. En l'absence de réponse, un rappel leur a été envoyé à 10 jours. Les résultats détaillés sont présentés dans le Tableau 5. Sur les 78 éditeurs de revues de médecine bucco-dentaire publiant des essais randomisés, 46 (59%) ont répondu. Parmi eux, 10 (22%) déclaraient exiger un enregistrement, 7 (15%) déclaraient le recommander et 18 (39%) déclaraient ne pas avoir de politique éditoriale à ce sujet. Les 17 éditeurs (37%) exigeant ou recommandant l'enregistrement ont indiqué qu'ils demandaient le nom du registre et le numéro d'enregistrement attribué à l'essai de l'investigateur lors du processus éditorial. Aucun éditeur, sauf un, n'a mentionné la vérification de l'enregistrement prospectif – seule une revue disait accepter tous types d'enregistrement, qu'ils soient prospectifs ou rétrospectifs. Parmi les 18 éditeurs qui déclaraient ne pas avoir de politique éditoriale pour l'enregistrement, 7 ont exprimé la volonté d'avoir des renseignements à ce sujet afin de modifier leur politique éditoriale ou de discuter de cette problématique lors de leur prochaine rencontre avec le comité de rédaction. Dans une autre enquête menée auprès des éditeurs de revues biomédicales en 2011, 253 sur 692 éditeurs (37%) ont répondu : 50% déclaraient que l'enregistrement des essais était exigé dont 18% qui vérifiaient la correspondance entre le protocole et le rapport soumis (Hooft, Korevaar et al. 2014).

Tableau 5. Politiques éditoriales des revues de médecine bucco-dentaire en vigueur

Réponse des éditeurs	Catégorie de revues de médecine bucco-dentaire		
	Revues exigeant ou recommandant l'enregistrement des essais (n=21)	Revues faisant référence indirectement à l'enregistrement des essais (n=11)	Revues ne faisant aucune référence à l'enregistrement des essais (n=14)
<b>Enregistrement exigé</b>	7 (33%)	2 (18%)	1 (7%)
Processus éditorial décrit	4	1	-
Processus éditorial non décrit	3	-	-
Pas de vérification	-	1	1
<b>Enregistrement recommandé</b>	4 (19%)	1 (9%)	2 (14%)
Processus éditorial décrit	-	-	1
Processus éditorial non décrit	3	1	1
Pas de vérification	1	-	-
<b>Pas de politique</b>	3 (14%)	4 (37%)	11 (79%)
<b>Renvoi aux instructions aux auteurs</b>	5 (24%)	2 (18%)	-
<b>Peu ou pas d'essais publiés</b>	2 (10%)	2 (18%)	-



### 5.2.3 Biais de publication et essais randomisés « négatifs »

Les éditeurs de revues médicales sont fréquemment intéressés par la publication d'articles susceptibles de recevoir de nombreuses citations parce que des citations fréquentes augmentent le prestige de la revue et attirent plus de lecteurs et d'auteurs (Hojat, Gonnella et al. 2003). Or les articles rapportant des résultats « positifs » sont plus souvent cités que les essais « négatifs » (Dickersin 1990). Les éditeurs ont donc leur responsabilité dans la prévention du biais de publication : les essais « positifs » ne devraient pas être privilégiés par le processus éditorial, que ce soit les éditeurs eux-mêmes (en chef ou associés) ou les *peer-reviewers*. Les éditeurs doivent fonder leurs décisions éditoriales sur la validité du travail et son importance pour la communauté scientifique, et non sur d'éventuelles implications commerciales pour la revue.

Une solution potentielle est mise en œuvre par certaines revues médicales (telles celles de la *Public Library Of Science*) dont la politique éditoriale (et par conséquent les instructions aux auteurs) favorise la qualité d'un essai par rapport à la positivité des résultats dans l'évaluation des articles pour publication. Cela pourrait non seulement inciter certains auteurs à ne pas « cacher » ou « omettre » des analyses statistiques non statistiquement significatives, mais aussi les inciter à soumettre des manuscrits avec des résultats non statistiquement significatifs de qualité et apportant un grand nombre d'informations sur une question clinique donnée.

## 5.3 Conduites à tenir en tant qu'auteur de revues systématiques

### 5.3.1 Incorporer les essais *split-mouth* dans les méta-analyses

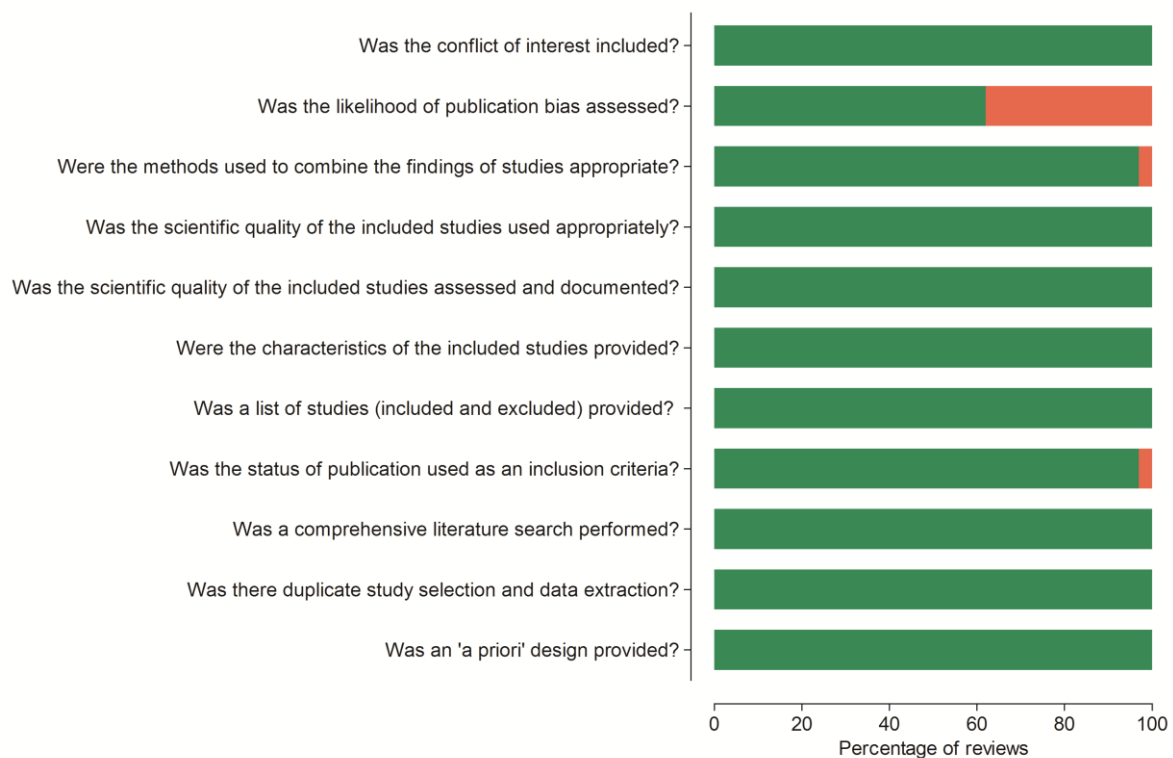
Notre premier travail de thèse nous amène à encourager vivement les méta-analystes à incorporer les essais *split-mouth* dans leurs synthèses selon certaines conditions : tout d'abord, la nature appariée des données des essais *split-mouth* doit être prise en compte, et la méthode statistique utilisée pour tenir compte de cette nature appariée des données doit être rapportée explicitement dans le rapport de publication (Follmann, Elliott et al. 1992; Becker and Balagtas 1993; Elbourne, Altman et al. 2002; Borenstein, Cooper et al. 2009; Stedman, Curtin et al. 2011). Ensuite, deux analyses distinctes doivent être présentées : d'une part une analyse combinant à la fois les essais *split-mouth* et les essais en bras parallèles, d'autre part une analyse en sous-groupes

comparant les deux plans expérimentaux et permettant ainsi de vérifier l'hypothèse initiale qui supporte l'absence de différence statistiquement significative dans les effets traitement estimés entre les deux plans expérimentaux (Lesaffre, Philstrom et al. 2009).

### **5.3.2 Minimiser l'impact du biais de publication**

Interroger les registres publics d'essais est une solution efficace et simple pour retrouver les essais « manquants », non publiés, mais pourtant bien existants et très informatifs. Si l'on identifie un essai éligible dont les résultats n'ont pas été publiés dans une revue médicale, il est possible de trouver les résultats de l'essai sur *ClinicalTrials.gov*. Environ un quart des essais ont des résultats postés sur le registre (Gill 2012; Nguyen, Dechartres et al. 2013). Il est également possible de contacter les investigateurs ou le promoteur de l'essai pour demander des résultats. Enfin, on peut toujours évaluer l'impact qu'aurait l'inclusion de cet essai dans la méta-analyse, compte tenu du nombre de sujets de l'essai connu *via* le registre. La recherche des essais dans les registres est une étape nécessaire que tout méta-analyste devrait s'astreindre à faire. Mais il s'avère que cette vérification est loin d'être réalisée dans tous les cas. Dans un travail antérieur, nous nous sommes intéressés à la qualité méthodologique de l'ensemble des 37 revues systématiques du groupe *Cochrane Oral Health* relatives au domaine pédiatrique, et nous l'avons évaluée selon la grille AMSTAR (Shea, Grimshaw et al. 2007; Shea, Hamel et al. 2009). C'est un outil de mesure qui comprend 11 items relatifs à la stratégie de recherche, aux caractéristiques des essais inclus et à leur qualité scientifique, aux méthodes utilisées pour combiner les résultats des essais, aux conflits d'intérêts et au biais de publication. Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure 8. Nous avons pu mettre en évidence que, globalement, les revues *Cochrane* pédiatriques avaient une qualité méthodologique élevée, sauf en ce qui concerne le biais de publication qui n'était pas évalué dans 38% des cas (Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014).

**Figure 8. Evaluation de la qualité méthodologique des 37 revues *Cochrane* dans le domaine de médecine bucco-dentaire pédiatrique selon la grille AMSTAR**



Suite à ce résultat inquiétant, nous sommes en droit de nous poser la question suivante : si le risque de biais de publication n'est pas évalué dans près de 40% des cas dans le cadre des revues systématiques *Cochrane* qui représentent la source de référence en termes *d'evidence-based medicine*, qu'en est-il des autres revues systématiques ? L'absence d'évaluation du biais de publication signifie que les auteurs ne prennent pas en compte ce problème, et ce, dans sa globalité : non seulement ils ne l'évaluent pas, mais ils ne font rien pour y remédier. Ainsi, plus que l'évaluation du risque de biais de publication, la consultation des registres publics d'enregistrement des essais devrait être un préalable indispensable pour toute méta-analyse.

### **5.3.3 Prendre en compte le biais de présentation sélective des critères de jugement dans la méta-analyse**

La présentation sélective des critères de jugement existant dans certains rapports publiés est un risque de biais que les méta-analystes se doivent d'évaluer et de prendre

en compte dans leur synthèse statistique afin que leurs conclusions soient au plus proches de la réalité. Deux aspects doivent être examinés avant d'entreprendre toute synthèse statistique : non seulement ils doivent comparer le protocole de l'essai déposé sur le registre public avec le rapport publié (les critères de jugement évalués dans le rapport publié correspondent-ils à ceux déterminés dans le protocole enregistré ?), mais ils doivent aussi ne pas oublier de vérifier si l'enregistrement de l'essai a été réalisé de manière prospective, c'est-à-dire avant l'inclusion du premier patient dans l'essai. En effet, si le protocole de l'essai est déposé pendant l'essai ou après la fin de ce dernier, les investigateurs ont la possibilité de choisir de décrire les critères de jugement qu'ils souhaitent, y compris sur le protocole enregistré sur le registre d'essai, soit en indiquant uniquement ceux qui rendent un résultat statistiquement significatif et en omettant les autres, soit en ajoutant des critères de jugement qui n'étaient pas déterminés en amont de l'essai lors de sa conception mais que les investigateurs décident d'évaluer au cours de l'essai (qui peuvent être ou non pertinents pour le patient, qui permettent l'obtention de résultats statistiquement significatifs). Si les méta-analystes ne vérifient pas la date d'enregistrement du protocole, une correspondance parfaite existerait entre les critères de jugement décrits sur le protocole enregistré et ceux évalués dans le rapport publié (parfois même les investigateurs répliquent exactement la partie « Matériels et Méthodes » de leur rapport publié dans le protocole enregistré) et ils évalueraient, à tort, le risque de biais de présentation sélective des critères de jugement comme étant faible. Notons qu'à terme, il serait idéal que l'étape de vérification du moment de l'enregistrement soit réalisée en amont par le processus éditorial d'évaluation et que cet enregistrement prospectif soit une condition obligatoire requise par les éditeurs de toute revue de médecine bucco-dentaire pour permettre la soumission d'un manuscrit, comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent.



Violaine Smaïl-Faugeron, Marco Esposito

## Should all clinical trials of oral health be registered?

Randomised controlled trials (RCTs) and their meta-analyses are considered the gold standard to making informed decisions about which treatment is best. In fact, meta-analyses combine the findings of several RCTs and may overcome the limitations of individual trials. However, because of the vast amount of unpublished results of RCTs, the conclusions of a systematic review can be misleading<sup>1</sup>. Waste in biomedical research is caused by reporting bias, including publication bias and selective outcome reporting<sup>2</sup>. In fact, investigators and sponsors tend not to make public the results of RCTs or specific outcomes or analyses because of the direction, magnitude or statistical significance of the results<sup>3</sup>. Negative results are less likely to be reported and therefore systematic reviews are skewed toward the positive<sup>4</sup>.

Prospective registration of clinical trials represents the best solution to reporting bias<sup>5</sup>. Trial registration does not ensure that all trial results will be published but is a key factor in reducing reporting bias<sup>6</sup>. Indeed, peer reviewers, readers or meta-analysts can compare reports of published results with the registered trial record: they can find the unpublished RCTs in public registries and hence assess publication bias; they can also detect the poor reporting of outcomes that can be omitted or changed<sup>7,8</sup>. Thus, investigators should prospectively register their trials in a public registry<sup>9</sup>. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) has made registration a requirement for publication in their journals since September 2005<sup>10</sup>.

However, oral health research appears to be lagging behind other biomedical fields in trial registration. In fact, only 23% of a sample of 317 RCTs published in oral health journals in 2013 was registered in a public registry, regardless of the editorial policy on registration described on the journal website<sup>11</sup>. In six previous studies, the mean proportion of regis-

tered trials in general or specialty medicine was 46% (range 20% to 72%)<sup>12</sup>.

The proportion of registered trials being low in the field of oral health is probably not an individual fault but is attributable to the whole research system<sup>13</sup>. We propose two complementary approaches to improve trial registration: (i) investigators being informed of the importance of registration; and (ii) editors of all oral health-related journals requiring authors to register their trials.

Trial registration should proceed as follows. The largest trial registry is ClinicalTrials.gov, run by the US National Library of Medicine at the National Institutes of Health<sup>14</sup>. The other registries are the primary registries in the World Health Organization (WHO) Registry Network that meet the requirements of the ICMJE. Trials accepted by a registry are assigned a unique trial identifying number, which should be reported in the published report. The registration must be prospective, that is, before the enrolment of the first participant. Researchers should register any trial design, including split-mouth RCTs, which are relatively frequent in oral health research. In a meta-epidemiological study, split-mouth trials contributed half of the evidence in meta-analyses of oral health research<sup>15</sup>. Registration of these trials is particularly important because ClinicalTrials.gov, the most prominent registry, does not currently allow for capturing the split-mouth design (only 'single-group', 'parallel', 'cross-over' or 'factorial' study designs are proposed). Investigators should be informed that clinical trial registration is quick, easy, and free of charge. The amount of effort required to register a trial is negligible compared to that required to obtain funding, ethical approval, conduct the trial, and analyse and report its findings.

Transparency in oral health research is the responsibility of researchers as well as journal edi-

**Violaine Smaïl-Faugeron, DDS, MSI**

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1138, Equipe 22, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bretonneau, Service d'Odontologie, Paris, France; Université Paris Descartes—Sorbonne Paris Cité, Faculté de Chirurgie Dentaire, Unité de Recherches Biomatérielles Innovantes et Interface EA4462, Montrouge, France

**Marco Esposito, DDS, PhD**

Freelance researcher and Associated Professor, Department of Biomaterials, The Sahlgrenska Academy at Göteborg University, Göteborg, Sweden

tors<sup>16</sup>. Therefore, editors of all oral health journals should now require trial registration and include the reporting of a trial identification number in their author guidelines. In February 2014, we contacted the editors of all oral health journals publishing RCT reports to ask if trial registration was required or recommended and if so, how this editorial policy was implemented. An email reminder was sent after 10 days. Of the 78 journals contacted, we received 46 (59%) answers; 10 editors (22%) declared requiring trial registration and 7 (15%) recommended it. For these journals, trial registration was checked at the administrative processing stage, right after manuscript submission or by the editors or associate editors. Many editors (39%) declared that they did not have an editorial policy on trial registration; 7 answered that they planned to address this issue in their editorial policy in the near future. In another survey of biomedical journals editors, in 2011, 253 of 692 (37%) editors responded: 50% declared that trial registration was required and 18% checked submitted papers against registered records<sup>17</sup>.

Some editors may be reluctant to adopt trial registration because it requires additional work or they might lose manuscripts. However, if oral health journals required a trial registration number on manuscript submission but did not check the number, peer reviewers could assess non-registration, and the burden for journal editors would be minor. Moreover, editors could initially allow for a transition period during which unregistered trials would not be rejected, and the new policy would apply to trials that recruited participants after a defined date. Finally, the creation of an International Committee of Editors for Oral Health Journals may help with adopting prospective registration for all clinical trials. Such committees exist for other medical fields; recently, the International Society of Physiotherapy Journal Editors recommended that all physiotherapy journals require mandatory prospective registration of clinical trials<sup>18</sup>.

## ■ References

1. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010 Feb;14:iii, ix-xi, 1–193.

2. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers J, Ioannidis JP, Al-Shahi Salman R, Chan AW, Glasziou P. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;11;383:101–104.
3. Montori V, Ioannidis J, Guyatt G. Reporting bias. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D (eds). *User's guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*: The McGraw-Hill Companies; 2008:543–554.
4. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Ghera D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008;3:e3081.
5. Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet* 2006 May 20;367:1631–1633.
6. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;11;383:166–175.
7. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ* 2005;2;330:753.
8. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;31;326:1171–1173.
9. WHO. International Clinical Trials Registry Platform. 2014 [cited 2014 28 July ]; Available from: <http://www.who.int/ictpr/search/en/>.
10. ICMJE. Journals following the ICMJE recommendations 2014 [cited 2014 28 July]; Available from: <http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>.
11. Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Durieux P. Clinical Trial Registration in Oral Health Journals. *J Dent Res* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print]
12. Wager E, Williams P. "Hardly worth the effort"? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study. *BMJ* 2013;347:f5248.
13. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, Michie S, Moher D, Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;18;383:267–276.
14. Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med* 2005;29;353:2779–2787.
15. Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:64.
16. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2004;11–17;364:911–912.
17. Hooft L, Korevaar DA, Molenaar N, Bossuyt PM, Scholten RJ. Endorsement of ICMJE's Clinical Trial Registration Policy: a survey among journal editors. *Neth J Med* 2014;72: 349–355.
18. Leonardo OP, Lin CC, Bevilacqua DG, Mancini MC, Swisher AK, Cook C, Vaughn D, Elkins MR, Sheikh U, Moore A, Jull G, Craik RL, Maher CG, de Jesus Guirro RR, Marques AP, Harms M, Brooks D, Simoneau GG, Strupstad JH. Clinical trial registration in physiotherapy journals: recommendations from the international society of physiotherapy journal editors. *Cardiopulm Phys Ther J* 2013;24:4–6.



## 6 Conclusion

Contrairement aux recommandations du groupe *Cochrane Oral Health*, une majorité de méta-analyses en médecine bucco-dentaire ne réalise pas d'analyse en sous-groupes comparant les essais randomisés *split-mouth* et en bras parallèles, et ne rapporte pas explicitement la manière dont la nature appariée des données des essais *split-mouth* a été prise en compte. Néanmoins, l'étude méta-épidémiologique que nous avons réalisée montre que les deux types d'essais donnent en moyenne des estimations de l'effet traitement similaires. Ce résultat est en faveur de l'utilisation de toutes les preuves disponibles, c'est-à-dire que les essais *split-mouth* et en bras parallèles traitant de question clinique identique doivent être inclus dans une même méta-analyse.

Ce résultat renforce la nécessité d'enregistrer tous les essais, quel que soit leur plan expérimental. Or, nous avons mis en évidence que moins d'un essai sur quatre publié en médecine bucco-dentaire est enregistré dans un registre public. De plus, nous avons montré que, lorsqu'ils sont enregistrés, ils le sont majoritairement de manière rétrospective. Par conséquent, le risque de biais de présentation des résultats est vraisemblablement important. Ces observations et leurs implications concernent aussi bien les essais *split-mouth* que ceux en bras parallèles.

Pour améliorer la transparence en recherche bucco-dentaire, nous avons proposé deux approches complémentaires :

- D'une part, informer les investigateurs du bénéfice apporté par l'enregistrement et de la procédure à suivre :
  - quels sont les registres appropriés pour enregistrer son essai ?
  - à quel moment le faire ?
  - comment l'indiquer dans son rapport publié ?
- D'autre part, faire de l'enregistrement des essais la norme éditoriale pour toutes les revues de médecine bucco-dentaire.

Les auteurs de revues systématiques ont également une place importante dans le changement à opérer en ce qui concerne la transparence de la recherche en évaluation thérapeutique dans le domaine bucco-dentaire, en premier lieu en prenant en compte toutes les preuves disponibles, c'est-à-dire en intégrant les essais randomisés *split-*

*mouth* dans leurs méta-analyses avec une analyse statistique appropriée, ainsi qu'en limitant le risque de biais de présentation des résultats en consultant les registres d'essais.



## 7 Perspectives

Nous envisageons de poursuivre nos travaux de recherche dans ce domaine selon deux axes.

### 7.1 Double essai randomisé *split-mouth* et en bras parallèles

Nous souhaitons formaliser et promouvoir un plan expérimental qui consisterait à conduire simultanément un essai randomisé *split-mouth* et un essai randomisé en bras parallèles. Ainsi, comme nous l'avons vu, l'avantage d'un essai *split-mouth* est le gain de puissance car chaque sujet est son propre témoin, ce qui permet ainsi de supprimer une grande part de la variabilité interindividuelle pour l'estimation de l'effet du traitement (Lesaffre, Philstrom et al. 2009). De plus, chaque sujet reçoit les deux traitements évalués, ce qui permet d'évaluer plus facilement la préférence des patients envers l'un ou l'autre des traitements.

Cependant, un désavantage d'un essai randomisé *split-mouth* est la nécessité d'inclure des sujets avec au moins deux atteintes similaires et symétriques. Ceci rend potentiellement inéligible un grand nombre de sujets. Autrement dit, il est fréquemment nécessaire d'examiner un grand nombre de patients pour pouvoir inclure ceux avec atteintes multiples dans l'essai *split-mouth*. De plus, la conduite d'un essai *split-mouth* peut soulever la question de la validité externe. En effet, il serait possible que l'effet traitement évalué chez une population avec au moins deux atteintes (donc *a priori* une population avec une atteinte plus sévère) ne soit pas similaire à l'effet traitement dans une population avec une seule lésion. Enfin, il est possible que les estimations de l'effet traitement fournies par des essais *split-mouth* et à bras parallèles diffèrent (Elbourne, Altman et al. 2002; Smail-Faugeron, Fron-Chabouis et al. 2014).

La conduite simultanée d'un essai *split-mouth* et d'un essai en bras parallèles permettrait de pallier à ces désavantages. Premièrement, tous les patients, qu'ils aient deux atteintes ou une seule, seraient inclus pourvu qu'ils répondent par ailleurs aux critères de sélection. Deuxièmement, on analyserait initialement l'essai *split-mouth*, en tenant compte de la corrélation intra-patient, et l'essai en bras parallèles, séparément ; ceci permettrait de comparer les effets traitement estimés par l'essai *split-mouth* et l'essai en bras parallèles, et de s'assurer que l'on retrouve le même effet dans les populations avec une seule ou plusieurs atteintes. Troisièmement, si les effets

traitement estimés sont similaires, on calculerait une estimation combinée de l'effet traitement par une méta-analyse et on gagnerait ainsi en puissance statistique pour détecter l'effet vrai, ou de manière équivalente, en précision.

Nous projetons d'évaluer et de comparer de manière analytique la puissance statistique (ou le nombre de sujets nécessaire) entre l'essai en bras parallèles, l'essai *split-mouth* et un double essai *split-mouth* et en bras parallèles. Nous considérerons différents scénarii (par exemple, ratio variable entre le nombre de patients avec atteintes multiples et le nombre de patients avec atteinte unique, résultats de l'essai *split-mouth* et en bras parallèles plus ou moins similaires).

Très peu d'articles rapportent les résultats d'un double essai *split-mouth* et en bras parallèles. Nous avons réalisé une revue systématique des essais indexés dans MEDLINE pour l'année 2013 : seuls trois essais rapportaient à la fois un essai *split-mouth* et un essai en bras parallèles (Garcia-Denche, Wu et al. 2013; Heintze, Zellweger et al. 2013; Zuhr, Rebele et al. 2014), aucun ne comparait formellement les résultats obtenus ni ne combinaient les effets traitement estimés.

Enfin, nous sommes en train de conduire un double essai randomisé *split-mouth* et en bras parallèles qui nous permettra d'illustrer notre proposition méthodologique. Cet essai multicentrique, dont je suis la responsable scientifique, vise à évaluer les soins courants sur la comparaison d'une anesthésie ostéocentrale avec assistance électronique à injection avec une anesthésie conventionnelle par infiltration chez les enfants et adolescents (NCT02084433). Les inclusions de patients ont débuté en Janvier 2015.

## 7.2 Evaluation du biais de publication en médecine bucco-dentaire

Dans notre deuxième travail de thèse, nous avons évalué combien d'essais étaient enregistrés parmi ceux dont les résultats sont publiés dans les revues de médecine bucco-dentaires. Nous avons fait le constat alarmant que moins d'un quart des essais publiés avaient été enregistrés. Ce travail permet d'alerter notre communauté et celle des éditeurs sur le fait de travailler à l'amélioration de l'enregistrement des essais. Nous projetons de réaliser un travail méthodologique complémentaire mais suivant le cheminement inverse. A la manière d'études réalisées dans le domaine médical, nous proposons d'identifier de manière systématique les essais randomisés enregistrés sur

un registre public (*ClinicalTrials.gov* ou un autre registre de l'ICTRP de l'OMS), puis d'évaluer 1) si les essais identifiés sont conduits à leur terme, 2) si les résultats des essais sont publiés, 3) si les résultats publiés sont conformes aux méthodes décrites sur le registre, notamment les critères de jugement. Ce travail offrira une quantification de l'intensité du biais de publication et de la présentation sélective des critères de jugement dans le domaine de la médecine bucco-dentaire. Compte tenu de nos résultats sur l'enregistrement, notre hypothèse de travail est que les biais de publication sont plus fréquents dans notre discipline qu'en médecine. Si cette hypothèse est confirmée, les résultats permettraient d'alerter les promoteurs et les financeurs de la recherche, les auteurs des revues systématiques et plus globalement la communauté des chercheurs en médecine bucco-dentaire, sur la nécessité de lutter contre la non-divulgence des résultats d'essais.

## 8. Bibliographie

- Agresti, A., M. Bini, et al. (2008). "Simultaneous confidence intervals for comparing binomial parameters." *Biometrics* 64(4): 1270-1275.
- Ahmed, I., A. J. Sutton, et al. (2012). "Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey." *BMJ* 344: d7762.
- Altman, D., D. Machin, et al. (2013). *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. London, UK, BMJ Books.
- Antczak-Bouckoms, A. and W. C. Shaw (1994). "The Cochrane Collaboration: oral health group." *J Dent Res* 73(11): 1674-1676.
- Antczak-Bouckoms, A. A., J. F. Tulloch, et al. (1990). "Split-mouth and cross-over designs in dental research." *J Clin Periodontol* 17(7 Pt 1): 446-453.
- Babu, A. S., S. K. Veluswamy, et al. (2014). "Clinical trial registration in physical therapy journals: a cross-sectional study." *Phys Ther* 94(1): 83-90.
- Bafeta, A., A. Dechartres, et al. (2012). "Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study." *BMJ* 344: e813.
- Becker, M. P. and C. C. Balagtas (1993). "Marginal modeling of binary cross-over data." *Biometrics* 49(4): 997-1009.
- Bender, R., C. Bunce, et al. (2008). "Attention should be given to multiplicity issues in systematic reviews." *J Clin Epidemiol* 61(9): 857-865.
- Bonaparte, J. P., H. Javidnia, et al. (2011). "A double-blind randomised controlled trial assessing the efficacy of topical lidocaine in extended flexible endoscopic nasal examinations." *Clin Otolaryngol* 36(6): 550-557.
- Booth, A., M. Clarke, et al. (2012). "The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews." *Syst Rev* 1: 2.
- Booth, A., M. Clarke, et al. (2013). "PROSPERO at one year: an evaluation of its utility." *Syst Rev* 2: 4.
- Borenstein, M., H. Cooper, et al. (2009). *Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis*. H. Cooper, L. Hedges and J. Valentine. New York, Russell Sage Foundation: 221-235.

- Borenstein, M., L. V. Hedges, et al. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
- Carr, A., J. Wolfaardt, et al. (2011). "Capturing patient benefits of treatment." *Int J Oral Maxillofac Implants* 26 Suppl: 85-92; discussion 101-102.
- Centre for Reviews and Dissemination (2009). *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. York, UK, University of York.
- Chan, A. W. (2012). "Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence." *BMJ* 344: d8013.
- Chan, A. W. and D. G. Altman (2005). "Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals." *Lancet* 365(9465): 1159-1162.
- Chan, A. W. and D. G. Altman (2005). "Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors." *BMJ* 330(7494): 753.
- Chan, A. W., F. Song, et al. (2014). "Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research." *Lancet* 383(9913): 257-266.
- Chan, A. W., J. M. Tetzlaff, et al. (2013). "SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials." *Ann Intern Med* 158(3): 200-207.
- Chapman, S. J., B. Shelton, et al. (2014). "Discontinuation and non-publication of surgical randomised controlled trials: observational study." *BMJ* 349: g6870.
- Clarke, M. (2007). "Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews." *Trials* 8: 39.
- Curtin, F., D. G. Altman, et al. (2002). "Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: Continuous outcomes." *Stat Med* 21(15): 2131-2144.
- Curtin, F., D. Elbourne, et al. (2002). "Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes." *Stat Med* 21(15): 2145-2159.
- Curtin, F., D. Elbourne, et al. (2002). "Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. III: The issue of carry-over." *Stat Med* 21(15): 2161-2173.
- Davey, J., R. M. Turner, et al. (2011). "Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis." *BMC Med Res Methodol* 11: 160.
- De Angelis, C., J. M. Drazen, et al. (2004). "Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors." *Lancet* 364(9438): 911-912.

- Dechartres, A., I. Boutron, et al. (2011). "Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study." *Ann Intern Med* 155(1): 39-51.
- Dechartres, A., L. Trinquart, et al. (2014). "Assessment of heterogeneity in meta-analyses--reply." *JAMA* 312(21): 2287.
- DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." *Control Clin Trials* 7(3): 177-188.
- Dickersin, K. (1990). "The existence of publication bias and risk factors for its occurrence." *JAMA* 263(10): 1385-1389.
- Dickersin, K. and I. Chalmers (2011). "Recognizing, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the WHO." *J R Soc Med* 104(12): 532-538.
- Dickersin, K. and D. Rennie (2003). "Registering clinical trials." *JAMA* 290(4): 516-523.
- Donner, A. and M. Eliasziw (1991). "Application of matched pair procedures to site-specific data in periodontal research." *J Clin Periodontol* 18(10): 755-759.
- Donner, A., N. Klar, et al. (2004). "Methods for the statistical analysis of binary data in split-cluster designs." *Biometrics* 60(4): 919-925.
- Donner, A. and G. Y. Zou (2007). "Methods for the statistical analysis of binary data in split-mouth designs with baseline measurements." *Stat Med* 26(18): 3476-3486.
- Dwan, K., D. G. Altman, et al. (2008). "Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias." *PLoS One* 3(8): e3081.
- Dwan, K., D. G. Altman, et al. (2014). "Evidence for the selective reporting of analyses and discrepancies in clinical trials: a systematic review of cohort studies of clinical trials." *PLoS Med* 11(6): e1001666.
- Egger, M., G. Davey Smith, et al. (2001). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London, BMJ Books.
- Elbourne, D. R., D. G. Altman, et al. (2002). "Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues." *Int J Epidemiol* 31(1): 140-149.
- Eldridge, S. and S. Kerry (2012). *A Practical Guide to Cluster Randomised Trials in Health Services Research*. Chichester, UK, Wiley.
- Evans, I., H. Thornton, et al. (2011). *Testing Treatments. Better Research for Better Healthcare*. London, UK, Pinter & Martin.

- Faggion, C. M., Jr., S. Listl, et al. (2010). "Assessment of endpoints in studies on peri-implantitis treatment--a systematic review." *J Dent* 38(6): 443-450.
- Fleiss, J. L., B. Levin, et al. (2004). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Hoboken, NJ, USA, John Wiley & Sons, Inc.
- Follmann, D., P. Elliott, et al. (1992). "Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response." *J Clin Epidemiol* 45(7): 769-773.
- Furukawa, T. A., N. Watanabe, et al. (2007). "Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses." *JAMA* 297(5): 468-470.
- Galbraith, R. F. (1988). "A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials." *Stat Med* 7(8): 889-894.
- Gandhi, G. Y., M. H. Murad, et al. (2008). "Patient-important outcomes in registered diabetes trials." *JAMA* 299(21): 2543-2549.
- Garcia-Denche, J. T., X. Wu, et al. (2013). "Membranes over the lateral window in sinus augmentation procedures: a two-arm and split-mouth randomized clinical trials." *J Clin Periodontol* 40(11): 1043-1051.
- Giannobile, W., B. Burt, et al. (2010). *Clinical Research in Oral Health*, Wiley-Blackwell.
- Giannobile, W. V. (2012). "Dentistry, oral health, and clinical investigation." *J Dent Res* 91(7 Suppl): 3S-4S.
- Gill, C. J. (2012). "How often do US-based human subjects research studies register on time, and how often do they post their results? A statistical analysis of the Clinicaltrials.gov database." *BMJ Open* 2(4).
- Giraudeau, B. (2004). "L'essai clinique randomisé par grappes." *M/S : médecine sciences* 20(3): 363-366.
- Glasziou, P., D. G. Altman, et al. (2014). "Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research." *Lancet* 383(9913): 267-276.
- Godlee, F. and T. Groves (2012). "The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials." *BMJ* 345: e7888.
- Goodman, S. and K. Dickersin (2011). "Metabias: a challenge for comparative effectiveness research." *Ann Intern Med* 155(1): 61-62.
- Gotzsche, P. C. (2011). "We need access to all data from all clinical trials." *Cochrane Database Syst Rev*(12): ED000035.

- Gotzsche, P. C. and A. W. Jorgensen (2011). "Opening up data at the European Medicines Agency." *BMJ* 342: d2686.
- Grobler, L., N. Siegfried, et al. (2008). "National and multinational prospective trial registers." *Lancet* 372(9645): 1201-1202.
- Hedges, L. V. and I. Olkin (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. London, Academic Press.
- Heintze, S. D., G. Zellweger, et al. (2013). "Wear of two denture teeth materials in vivo-2-year results." *Dent Mater* 29(9): e191-204.
- Higgins, J. and D. Altman (2008). *Assessing risk of bias in included studies*. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.
- Higgins, J. and S. Green, Eds. (2009). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.2 [updated September 2009]. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), The Cochrane Collaboration.
- Higgins, J. P., D. G. Altman, et al. (2011). "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 343: d5928.
- Higgins, J. P. and S. G. Thompson (2002). "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis." *Stat Med* 21(11): 1539-1558.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, et al. (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." *BMJ* 327(7414): 557-560.
- Hojat, M., J. S. Gonnella, et al. (2003). "Impartial judgment by the "gatekeepers" of science: fallibility and accountability in the peer review process." *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 8(1): 75-96.
- Hooft, L., D. A. Korevaar, et al. (2014). "Endorsement of ICMJE's Clinical Trial Registration Policy: a survey among journal editors." *Neth J Med* 72(7): 349-355.
- Hopewell, S., I. Boutron, et al. (2013). "Incorporation of assessments of risk of bias of primary studies in systematic reviews of randomised trials: a cross-sectional study." *BMJ Open* 3(8): e003342.
- Hopewell, S., S. Dutton, et al. (2010). "The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed." *BMJ* 340: c723.
- Hopewell, S., K. Loudon, et al. (2009). "Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results." *Cochrane Database Syst Rev*(1): MR000006.



- Hrynaskiewicz, I. and D. G. Altman (2009). "Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data." *Trials* 10: 17.
- Hujoel, P. P. (1998). "Design and analysis issues in split mouth clinical trials." *Community Dent Oral Epidemiol* 26(2): 85-86.
- Hujoel, P. P. and T. A. DeRouen (1992). "Validity issues in split-mouth trials." *J Clin Periodontol* 19(9 Pt 1): 625-627.
- Hujoel, P. P. and W. J. Loesche (1990). "Efficiency of split-mouth designs." *J Clin Periodontol* 17(10): 722-728.
- Ibrahim, O., M. Khan, et al. (2014). "Treatment of Keratosis Pilaris With 810-nm Diode Laser: Randomized Clinical Trial." *JAMA Dermatol*.
- ICMJE. (2014). "Journals following the ICMJE recommendations " Retrieved 28 July, 2014, from <http://www.icmje.org/journals-following-theicmje-recommendations/>.
- Institute of Medicine (2011). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. Washington, DC.
- Ioannidis, J. P., S. Greenland, et al. (2014). "Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis." *Lancet* 383(9912): 166-175.
- Jaber, A., J. M. Whitworth, et al. (2010). "The efficacy of infiltration anaesthesia for adult mandibular incisors: a randomised double-blind cross-over trial comparing articaine and lidocaine buccal and buccal plus lingual infiltrations." *Br Dent J* 209(9): E16.
- Jiang, Y., D. S. Chang, et al. (2012). "Immediate changes in intraocular pressure after laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects." *Ophthalmology* 119(2): 283-288.
- Jones, C. W., L. Handler, et al. (2013). "Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis." *BMJ* 347: f6104.
- Knuppel, H., C. Metz, et al. (2013). "How psychiatry journals support the unbiased translation of clinical research. A cross-sectional study of editorial policies." *PLoS One* 8(10): e75995.
- Kunath, F., H. R. Grobe, et al. (2011). "Do urology journals enforce trial registration? A cross-sectional study of published trials." *BMJ Open* 1(2): e000430.
- L'Abbe, K. A., A. S. Detsky, et al. (1987). "Meta-analysis in clinical research." *Ann Intern Med* 107(2): 224-233.

- Lathyris, D. N., T. A. Trikalinos, et al. (2007). "Evidence from crossover trials: empirical evaluation and comparison against parallel arm trials." *Int J Epidemiol* 36(2): 422-430.
- Leonardo, O. P., C. C. Lin, et al. (2013). "Clinical trial registration in physiotherapy journals: recommendations from the international society of physiotherapy journal editors." *Cardiopulm Phys Ther J* 24(1): 4-6.
- Lesaffre, E. (2009). *Statistical and Methodological Aspects of Oral Health Research*. Chichester, UK, Wiley.
- Lesaffre, E., M. J. Garcia Zattera, et al. (2007). "Reported methodological quality of split-mouth studies." *J Clin Periodontol* 34(9): 756-761.
- Lesaffre, E., B. Philstrom, et al. (2009). "The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know." *Stat Med* 28(28): 3470-3482.
- Lexchin, J. (2012). "Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications." *Sci Eng Ethics* 18(2): 247-261.
- Liberati, A., D. G. Altman, et al. (2009). "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration." *BMJ* 339: b2700.
- Loffler, C., F. Bohmer, et al. (2014). "Dental care resistance prevention and antibiotic prescribing modification-the cluster-randomised controlled DREAM trial." *Implement Sci* 9: 27.
- Lundh, A., S. Sismondo, et al. (2012). "Industry sponsorship and research outcome." *Cochrane Database Syst Rev* 12: MR000033.
- Manzoli, L., M. E. Flacco, et al. (2014). "Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey." *BMJ* 348: g3058.
- Marinho, V. C., J. P. Higgins, et al. (2002). "Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002280.
- Mathieu, S., I. Boutron, et al. (2009). "Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials." *JAMA* 302(9): 977-984.
- Meerpohl, J. J., R. F. Wolff, et al. (2010). "Editorial policies of pediatric journals: survey of instructions for authors." *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(3): 268-272.

- Melander, H., J. Ahlqvist-Rastad, et al. (2003). "Evidence b(i)ased medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications." *BMJ* 326(7400): 1171-1173.
- Mervis, J. (2014). "Research Transparency. Why null results rarely see the light of day." *Science* 345(6200): 992.
- Molenberghs, G. and G. Verbeke (2006). *Models for Discrete Longitudinal Data*. Berlin, Springer.
- Montori, V., J. P. Ioannidis, et al. (2008). Reporting bias. User's guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. G. H. Guyatt, D. Rennie, M. O. Meade and D. J. Cook, The McGraw-Hill Companies. Second: 543-554.
- Needleman, I., S. Chin, et al. (2012). "Systematic review of outcome measurements and reference group(s) to evaluate and compare implant success and failure." *J Clin Periodontol* 39 Suppl 12: 122-132.
- Needleman, I. G., H. V. Worthington, et al. (2006). "Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001724.
- Nguyen, T. A., A. Dechartres, et al. (2013). "Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States." *J Clin Oncol* 31(24): 2998-3003.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, et al. (2014). "Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions." *Cochrane Database Syst Rev* 10: MR000035.
- Pandis, N., T. Walsh, et al. (2013). "Cluster randomized clinical trials in orthodontics: design, analysis and reporting issues." *Eur J Orthod* 35(5): 669-675.
- Pandis, N., T. Walsh, et al. (2013). "Split-mouth designs in orthodontics: an overview with applications to orthodontic clinical trials." *Eur J Orthod* 35(6): 783-789.
- Papaspyridakos, P., C. J. Chen, et al. (2012). "Success criteria in implant dentistry: a systematic review." *J Dent Res* 91(3): 242-248.
- Pihlstrom, B. (2012). "Public registration of clinical trials: good for patients, good for dentists." *J Am Dent Assoc* 143(1): 9-11.
- Pildal, J., A. Hrobjartsson, et al. (2007). "Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials." *Int J Epidemiol* 36(4): 847-857.

- Pinto, R. Z., M. R. Elkins, et al. (2013). "Many randomized trials of physical therapy interventions are not adequately registered: a survey of 200 published trials." *Phys Ther* 93(3): 299-309.
- Ramfjord, S. P., R. R. Nissle, et al. (1968). "Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets." *J Periodontol* 39(3): 167-175.
- Reveiz, L., E. Villanueva, et al. (2013). "Compliance with clinical trial registration and reporting guidelines by Latin American and Caribbean journals." *Cad Saude Publica* 29(6): 1095-1100.
- Richards, D. (2005). "Outcomes, what outcomes?" *Evid Based Dent* 6(1): 1.
- Riley, R. D., J. P. Higgins, et al. (2011). "Interpretation of random effects meta-analyses." *BMJ* 342: d549.
- Riley, R. D., P. C. Lambert, et al. (2010). "Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting." *BMJ* 340: c221.
- Ross, J. S., T. Tse, et al. (2012). "Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis." *BMJ* 344: d7292.
- Rothwell, P. M. (2005). "External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?"" *Lancet* 365(9453): 82-93.
- Sackett, D., S. Straus, et al. (2000). *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Salanti, G., J. P. T. Higgins, et al. (2008). "Evaluation of networks of randomized trials." *Stat Methods Med Res* 17(3): 279-301.
- Salanti, G., F. K. Kavvoura, et al. (2008). "Exploring the geometry of treatment networks." *Ann Intern Med* 148(7): 544-553.
- Savović, J., R. Harris, et al. (2010). "Development of a combined database for meta-epidemiological research." *Res Synth Methods* 1(3-4): 212-225.
- Savovic, J., H. E. Jones, et al. (2012). "Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials." *Ann Intern Med* 157(6): 429-438.
- Schmucker, C., L. K. Schell, et al. (2014). "Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries." *PLoS One* 9(12): e114023.

- Schulz, K. F., D. G. Altman, et al. (2010). "CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *PLoS Med* 7(3): e1000251.
- Selwitz, R. H., A. I. Ismail, et al. (2007). "Dental caries." *Lancet* 369(9555): 51-59.
- Senn, S. (2002). *Cross-over Trials in Clinical Research*. Chichester, UK, Wiley.
- Shea, B. J., J. M. Grimshaw, et al. (2007). "Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews." *BMC Med Res Methodol* 7: 10.
- Shea, B. J., C. Hamel, et al. (2009). "AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews." *J Clin Epidemiol* 62(10): 1013-1020.
- Sim, I., A. W. Chan, et al. (2006). "Clinical trial registration: transparency is the watchword." *Lancet* 367(9523): 1631-1633.
- Smail-Faugeron, V., F. Courson, et al. (2014). "Pulp treatment for extensive decay in primary teeth." *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD003220.
- Smail-Faugeron, V., H. Fron-Chabouis, et al. (2014). "Methodological quality and implications for practice of systematic Cochrane reviews in pediatric oral health: a critical assessment." *BMC Oral Health* 14: 35.
- Smail-Faugeron, V., H. Fron-Chabouis, et al. (2014). "Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study." *BMC Med Res Methodol* 14: 64.
- Smail-Faugeron, V., H. Fron-Chabouis, et al. (2014). "Clinical Trial Registration in Oral Health Journals." *J Dent Res*.
- Smail-Faugeron, V., H. Fron Chabouis, et al. (2013). "Development of a core set of outcomes for randomized controlled trials with multiple outcomes--example of pulp treatments of primary teeth for extensive decay in children." *PLoS One* 8(1): e51908.
- Song, F., S. Parekh-Bhurke, et al. (2009). "Extent of publication bias in different categories of research cohorts: a meta-analysis of empirical studies." *BMC Med Res Methodol* 9: 79.
- Stedman, M. R., F. Curtin, et al. (2011). "Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues." *Int J Epidemiol* 40(6): 1732-1734.

- Sterne, J. A., P. Juni, et al. (2002). "Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research." *Stat Med* 21(11): 1513-1524.
- Teich, S. T., L. A. Lang, et al. (2015). "Characteristics of the Cochrane Oral Health Group systematic reviews." *J Dent Educ* 79(1): 5-15.
- Thompson, S. G. and J. P. Higgins (2002). "How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted?" *Stat Med* 21(11): 1559-1573.
- Thompson, S. G. and S. J. Sharp (1999). "Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods." *Stat Med* 18(20): 2693-2708.
- Tugwell, P., M. Boers, et al. (2007). "OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology." *Trials* 8: 38.
- U.S. National Institutes of Health ClinicalTrials.gov Protocol registration system.
- Vaeth, M. and S. Poulsen (1998). "Comments on a commentary: statistical evaluation of split mouth caries trials." *Community Dent Oral Epidemiol* 26(2): 80-83; discussion 84.
- van de Wetering, F. T., R. J. Scholten, et al. (2012). "Trial registration numbers are underreported in biomedical publications." *PLoS One* 7(11): e49599.
- Wager, E. (2006). "Publishing clinical trial results: the future beckons." *PLoS Clin Trials* 1(6): e31.
- Wager, E. and P. Williams (2013). "'Hardly worth the effort'? Medical journals' policies and their editors' and publishers' views on trial registration and publication bias: quantitative and qualitative study." *BMJ* 347: f5248.
- Williamson, P., D. Altman, et al. (2012). "Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes." *J Health Serv Res Policy* 17(1): 1-2.
- Williamson, P. and M. Clarke (2012). "The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative: Its Role in Improving Cochrane Reviews." *Cochrane Database Syst Rev* 5: ED000041.
- Williamson, P. R., D. G. Altman, et al. (2012). "Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider." *Trials* 13: 132.
- World Health Organization. (2014). "International Clinical Trials Registry Platform." Retrieved 28 July 2014, from <http://www.who.int/ictrp/search/en/>.

- Zarin, D. A. and T. Tse (2008). "Medicine. Moving toward transparency of clinical trials." *Science* 319(5868): 1340-1342.
- Zarin, D. A., T. Tse, et al. (2005). "Trial Registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005." *N Engl J Med* 353(26): 2779-2787.
- Zarin, D. A., T. Tse, et al. (2011). "The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues." *N Engl J Med* 364(9): 852-860.
- Zou, G. Y. (2007). "One relative risk versus two odds ratios: implications for meta-analyses involving paired and unpaired binary data." *Clin Trials* 4(1): 25-31.
- Zuhr, O., S. F. Rebele, et al. (2014). "Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part I. Clinical and patient-centred outcomes." *J Clin Periodontol* 41(6): 582-592.